

**Université de Montréal**

**Preuve de concept in vitro de la navigation par  
résonance magnétique en conditions physiologiquement  
réalistes**

par

**François Michaud**

Département de physique

Faculté des arts et des sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures

en vue de l'obtention du grade de

Maître ès sciences (M.Sc.)

en physique

21 décembre 2018



# RÉSUMÉ

---

Cette recherche vise à démontrer la faisabilité de la navigation par résonance magnétique (NRM) en tant que traitement pour les tumeurs hépatiques malignes non résectables. Cette méthode consiste à diriger des microbilles magnétiques à élution médicamenteuse dans les artères hépatiques vers les lobes hépatiques affectés en utilisant un appareil d'imagerie par résonance magnétique (IRM) non modifié, en considération des limitations physiologiques, anatomiques et technologiques. Afin de reproduire un écoulement artériel physiologique durant les expériences de NRM, le débit et la vitesse artériels ont été mesurés par IRM en contraste de phase sur sept modèles porcins. De plus, afin d'évaluer la faisabilité de créer *in vivo* des conditions d'écoulement propices à la NRM, un cathéter ballon positionné dans l'artère hépatique propre a été utilisé simultanément avec l'injection de salin à 0.5 mL/s pour réduire la vitesse moyenne et la variation systolique-diastolique. En parallèle, dans le but de caractériser l'évolution du profil d'écoulement artériel selon le niveau d'embolisation pour la planification de traitement, un programme d'angiographie en soustraction digitale quantitative (ASDq) a été développé et utilisé pour mesurer le débit artériel dans les segments de vaisseaux individuels d'un fantôme hépatique artériel porcine sous fluoroscopie avec injection d'agent de contraste à 0.25 mL/s. Ensuite, une preuve de concept de la NRM a été effectuée *in vitro* sous des conditions d'écoulement similaires à celles mesurées *in vivo* pour démontrer la faisabilité d'utiliser une séquence de gradient de 20 mT/m dans un appareil d'IRM non modifié pour diriger des agrégats de 20 microbilles sélectivement dans un fantôme artériel hépatique à une bifurcation. L'imagerie en contraste de phase sur modèles porcins a révélé que l'usage d'un cathéter ballon diminue la vitesse artérielle hépatique

moyenne de  $20.5 \pm 15.3$  cm/s à  $8.4 \pm 5.0$  cm/s (incertitude représentant l'écart-type) ainsi que la variation systolique-diastolique de  $24 \pm 14$  cm/s à  $4.9 \pm 2.3$  cm/s, ce qui est compatible avec la NRM. Le programme d'ASDq a permis d'obtenir une estimation des débits dans les segments individuels avec une erreur quadratique moyenne de 34%, mais requiert davantage de développement pour permettre la caractérisation de l'évolution du profil d'écoulement artériel selon le niveau d'embolisation. Pour les expériences de NRM, l'efficacité de navigation obtenue est de 100%. Cette recherche démontre que l'utilisation d'un cathéter ballon réduit la vitesse artérielle hépatique et la variation systolique-diastolique et que l'ASDq est une méthode de mesure de débit prometteuse dans le contexte de la chimioembolisation transartérielle. De plus, cette recherche démontre que la NRM est possible sous des conditions physiologiques et anatomiques réalistes, en conditions de d'écoulement réduit et avec un appareil d'IRM non modifié.

**Mots-clés :** carcinome hépatocellulaire, chimioembolisation transartérielle, imagerie par résonance magnétique en contraste de phase, angiographie de soustraction digitale quantitative, navigation par résonance magnétique



# ABSTRACT

---

This research aims to demonstrate the feasibility of magnetic resonance navigation (MRN) as a treatment for unresectable, malignant liver tumors. This method consists in steering magnetic drug-eluting microbeads in hepatic arteries towards diseased liver lobes using an unmodified magnetic resonance imaging (MRI) scanner, with regards to physiological, anatomical and technological limitations. To reproduce a physiological flow during the MRN experiment, the arterial flow was measured using phase contrast MRI on seven porcine models. In addition, to evaluate the feasibility of creating *in vivo* flow conditions that are suitable for MRN, a balloon catheter positioned in the proper hepatic artery was used simultaneously with a 0.5 mL/s saline infusion to reduce mean flow velocity and systolic-diastolic variation. In parallel, to characterize the arterial flow profile as a function of embolization level for treatment planning, a quantitative digitally subtracted angiography (qDSA) program was developed and used to measure arterial flow rate in individual vessel segments of a realistic porcine hepatic arterial phantom under fluoroscopy with injection of contrast agent at 0.25 mL/s. Then, a proof-of-concept *in vitro* MRN experiment was performed under flow rate conditions similar to those measured *in vivo* to demonstrate the feasibility of using a 20 mT/m gradient sequence in an unmodified MRI scanner to selectively steer aggregates composed of 20 magnetic microbeads in a one-bifurcation hepatic arterial phantom. Phase contrast imaging on pigs revealed that using a balloon catheter decreases the mean hepatic arterial flow velocity from  $20.5 \pm 15.3$  cm/s to  $8.4 \pm 5.0$  cm/s (uncertainty representing the standard deviation) as well as the systolic-diastolic variation from  $24 \pm 14$  cm/s to  $4.9 \pm 2.3$  cm/s, which is compatible with MRN. The qDSA program

provided a flow estimate in individual segments with a root-mean-square error of 34%, but further development is needed to allow the characterization of the arterial flow profile as a function of embolization level. For the MRN experiment, the steering efficiency obtained was 100%. This research shows that the use of a balloon catheter reduces arterial hepatic flow velocity and variation and that qDSA is a promising flow measurement method in the context of transarterial chemoembolization. In addition, this research shows that MRN is possible under realistic physiological and anatomical settings, with reduced flow and with an unmodified MRI scanner.

**Keywords** : hepatocellular carcinoma, transarterial chemoembolization, phase contrast magnetic resonance imaging, quantitative digitally subtracted angiography, magnetic resonance navigation

# TABLE DES MATIÈRES

---

<b>Résumé</b> .....	iii
<b>Abstract</b> .....	v
<b>Liste des tableaux</b> .....	xi
<b>Liste des figures</b> .....	xiii
<b>Liste des sigles et des abréviations</b> .....	xv
<b>Glossaire</b> .....	xvi
<b>Remerciements</b> .....	xvii
<b>Chapitre 1. Introduction</b> .....	1
1.1. Les tumeurs hépatiques .....	1
1.2. La chimioembolisation transartérielle .....	3
1.3. Objectifs .....	6
<b>Chapitre 2. Caractérisation hémorhéologique par imagerie</b> .....	9
2.1. Notions d'hémorhéologie .....	10
2.2. Méthodes de mesure de la rhéologie artérielle .....	12
2.2.1. Débitmétrie électromagnétique .....	13
2.2.2. Échographie Doppler .....	14
2.2.3. IRM en contraste de phase .....	16

2.2.4. Angiographie de soustraction digitale quantitative .....	19
2.3. Validation de l'IRM en contraste de phase pour la mesure du débit artériel .....	22
2.4. Intervention de chimioembolisation simulée in vitro .....	22
2.4.1. Conception d'un fantôme artériel porcin réaliste .....	23
2.4.2. Protocole expérimental .....	23
2.5. Mesure de débit par analyse numérique d'images ASD .....	25
2.5.1. Segmentation et extraction des lignes de centre .....	25
2.5.2. Recalage 2D-3D .....	28
2.5.3. Détermination de l'arrivée de l'agent de contraste .....	32
2.5.4. Débits mesurés .....	33
2.6. Implication des résultats pour la NRM .....	34
<b>Chapitre 3. Navigation par résonance magnétique en contexte physiologiquement réaliste .....</b>	<b>37</b>
3.1. Théorie et études préliminaires de la NRM .....	38
3.1.1. Principes physiques .....	38
3.1.2. Preuves de concept de navigation vasculaire in vivo .....	41
3.2. Expérience de navigation in vitro .....	42
3.2.1. Conception d'un fantôme artériel porcin simplifié .....	42
3.2.2. Programmation de la séquence NRM .....	44
3.2.3. Montage expérimental .....	49
<b>Chapitre 4. Avant-propos de l'article .....</b>	<b>51</b>
4.1. Objectifs, méthodes et perspectives .....	51
4.2. Contribution des auteurs et permissions .....	53

<b>Chapitre 5. Article : Selective embolization with magnetized microbeads using magnetic resonance navigation in a controlled-flow liver model .....</b>	<b>55</b>
5.1. Abstract.....	56
5.2. Introduction.....	58
5.3. Materials and methods .....	60
5.3.1. In vivo flow modulation and measurement .....	60
5.3.2. In vitro MRN setup .....	63
5.3.3. Magnetized microbeads synthesis .....	65
5.3.4. Automated MMP injector .....	65
5.3.5. Theoretical model for MRN.....	65
5.3.6. Statistical analysis.....	70
5.4. Results.....	70
5.4.1. In vivo flow modulation and measurement .....	70
5.4.2. In vitro MRN .....	71
5.5. Discussion.....	74
5.6. Conclusions .....	77
5.7. Acknowledgements.....	77
5.8. Disclosure of conflicts of interest .....	78
<b>Chapitre 6. Conclusion .....</b>	<b>79</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>81</b>



# LISTE DES TABLEAUX

---

2. I	Résultats de mesure de débit par ASDq.....	34
3. I	Paramètres des modèles de régression des limites du MB-APG.....	47
5. I	Experimental conditions for each animal model subject .....	62
5. II	Mean flow velocity and mean systolic-diastolic flow difference .....	70
5. III	Steering results in phantom.....	72
5. IV	Bolus velocity as measured optically .....	73





# LISTE DES FIGURES

---

1.1	Algorithme du choix de traitements du CHC <i>Barcelina clinic liver cancer</i> . . .	3
1.2	Schéma de l'anatomie hépatique . . . . .	5
2.1	Schéma de fonctionnement d'un débitmètre électromagnétique . . . . .	13
2.2	Schéma d'un appareil d'IRM . . . . .	18
2.3	Fantôme artériel géométriquement réaliste . . . . .	24
2.4	Schéma de la méthode de mesure de débit ASDq . . . . .	26
2.5	Résultat des deux étapes de recalage . . . . .	31
3.1	Schéma de la magnétisation d'un matériau . . . . .	39
3.2	Schéma de la force et du moment de force magnétiques sur un dipôle . . . . .	40
3.3	Rendu 3D du moule du fantôme simplifié . . . . .	43
3.4	Schéma de la séquence de navigation . . . . .	45
3.5	Panneau de contrôle de la séquence de gradient . . . . .	47
3.6	Limites du MB-APG . . . . .	48
3.7	Montage expérimental de la NRM in vitro . . . . .	50
5.1	PC-MRI of the proper hepatic artery . . . . .	62
5.2	Glass phantom used for MRN in vitro . . . . .	63
5.3	In vitro MRN setup schematic . . . . .	64
5.4	Schematic representation of the physical model . . . . .	66

5.5	Hepatic arterial flow velocity measured by PC-MRI under different conditions	71
5.6	Heat map of the total occupancy duration by the aggregate.....	73
5.7	Theoretical expected trajectory of the bolus for different gradient magnitudes	74

# Liste des sigles et des abréviations

---

**APV** Alcool polyvinylique. 43, 44, 52

**ASD** Angiographie de soustraction digitale. 19, 20, 24, 25, 26, 28, 32

**ASDq** Angiographie de soustraction digitale quantitative. 12, 19, 20, 21, 22, 25, 33, 35

**CETA** Chimioembolisation transartérielle. 2, 4, 6, 10, 20, 41, 79

**CETA-BEM** Chimioembolisation transartérielle par billes à élution médicamenteuse. 4

**CHC** Carcinome hépatocellulaire. 1, 2, 4, 6, 51

**CTD** Courbe temps-densité. 19, 32

**DEB** *Drug-eluting bead*. 58, 59

**DEB-TACE** *Drug-eluting bead transarterial chemoembolization*. 58, 59, 76

**DMSO** Diméthylsulfoxyde. 43

**ELF** Erreur de localisation des fiduciels. 29

**HCC** *Hepatocellular carcinoma*. 58, 59

**IRM** Imagerie par résonance magnétique. 2, 16, 17, 20, 22, 37, 38, 41, 42, 44, 48, 49, 53, 79, 80

**IRM-CP** Imagerie par résonance magnétique en contraste de phase. 6, 12, 16, 17, 18, 19, 22, 34, 51, 79

**MB-APG** Modèle de balance de l'amplificateur de puissance des gradients. 45, 46, 47, 48

**MDEB** *Magnetized drug-eluting bead*. 58, 59

**MMP** *Magnetized microparticle*. 60, 64, 65, 69, 74

**MR** *Magnetic resonance*. 59, 61, 62, 64, 76

**MRI** *Magnetic resonance imaging*. 58, 59, 62, 64, 75, 76

**MRN** *Magnetic resonance navigation*. 58, 59, 60, 63, 64, 65, 72, 74, 76

**NRM** Navigation par résonance magnétique. 6, 9, 11, 18, 19, 22, 23, 34, 35, 38, 39, 41, 42, 48, 49, 51, 52, 53, 79

**PC-MRI** *Phase contrast magnetic resonance imaging*. 61, 70, 74

**PMI** Projection du maximum d'intensité. 25, 26

**RI** Région d'intérêt. 19, 20

**TACE** *Transarterial chemoembolization*. 58, 76

**TDM** Tomodensitométrie. 2, 20, 24, 25

# REMERCIEMENTS

---

Les progrès accomplis dans le cadre de ce mémoire n'auraient été possibles sans l'aide de plusieurs personnes. Premièrement, je tiens à remercier mes collègues Rosalie Plantefève et Ning Li pour avoir fait équipe avec moi et pour avoir contribué de leur temps et de leurs connaissances pour l'avancement du projet. De plus, je remercie sincèrement Alexandre Bigot pour avoir brillamment posé les bases du projet et pour m'avoir formé à entreprendre ma recherche. Je remercie également Boris Chayer, Maxime Gérard, Charles Tremblay et David Roy pour m'avoir offert leur aide à plusieurs reprises.

Je me dois aussi de remercier les chercheurs qui ont contribué à mon parcours : Sabrina R. Leslie, du département de physique de l'Université McGill, Luc Beaulieu, du département de physique de l'Université Laval et Marc-André Fortin du département de génie des mines, de la métallurgie et des matériaux de l'Université Laval. Je leur suis grandement reconnaissant de l'enseignement qu'ils m'ont prodigué et pour m'avoir transmis la passion de la recherche scientifique. Je garde un souvenir agréable de mon passage dans chacun de leurs groupes de recherche.

Finalement, je remercie Samuel Kadoury, Sylvain Martel, Jean-François Carrier et Gilles Soulez pour la confiance qu'ils m'ont accordée et pour leur soutien tout au long de ma maîtrise. Je suis reconnaissant d'avoir eu le privilège de profiter de leur grande expertise dans les domaines de l'imagerie médicale, de la nanorobotique, de la physique radio-oncologique et de la radiologie.



# Chapitre 1

---

## INTRODUCTION

### 1.1. LES TUMEURS HÉPATIQUES

Les cancers primaires et secondaires du foie sont un fléau à l'échelle mondiale. Le **carcinome hépatocellulaire (CHC)** est le plus fréquent des cancers primaires du foie, c'est-à-dire dont l'origine est une cellule hépatique. À échelle mondiale, Le **CHC** est le cinquième cancer le plus commun chez les hommes, le troisième chez les femmes [1] et représente la seconde cause de mortalité due au cancer (après le cancer du poumon), contribuant à 11% des morts du cancer [2]. Les facteurs de risque diffèrent entre les pays en voie de développement et industrialisés. Dans les pays en voie de développement, les hépatites, notamment B et C, pour lesquelles des vaccins sont disponibles, sont les causes principales du **CHC**. Dans les pays industrialisés, la stéatose hépatique et la cirrhose, conditions hépatopathologiques liées au mode de vie, sont la cause principale de **CHC**. Suite à un diagnostic, le **CHC** présente l'un des plus faible taux de survie parmi les cancers avec une survie moyenne de 15% après 5 ans aux États-Unis, 12% en Europe et 5% dans les pays à faible revenu [1]. D'une aussi grande importance, les cancers secondaires du foie sont causés par un cancer primaire d'un autre organe, typiquement colorectal, des voies aérodigestives supérieures ou du sein ayant migré vers le foie et formé des métastases. Les cancers secondaires ont une incidence supérieure aux cancers primaires du foie : entre 10 à 20% des patients de cancers colorectaux développent des métastases hépatiques, 10% des patients de cancers des voies aérodigestives supérieures et environ 5% des patientes de cancers du sein. L'importance du phénomène est

principalement attribuée à la double perfusion de l'organe – à partir de l'artère hépatique et de la veine porte – ainsi qu'à la microfenestration des lobules hépatiques agissant comme un filtre [3].

Lorsque des tumeurs hépatiques malignes sont suspectées chez un patient suite à une évaluation clinique, des tests de laboratoire sont typiquement effectués ainsi qu'un examen d'imagerie par **tomodensitométrie (TDM)** ou par **imagerie par résonance magnétique (IRM)**. L'imagerie est effectuée par injection d'agent de contraste iodé en **TDM** ou par injection de gadolinium en **IRM**. Pour les tests sanguins, la concentration d'alpha-fœtoprotéine est mesurée et une élévation suggère un diagnostic de **CHC**. Les tumeurs de taille inférieure à 1 cm peuvent être détectées et suivies par échographie, tandis que les tumeurs de taille supérieure à 1 cm sont plus adéquatement détectées par **TDM** ou **IRM**. Des résultats positifs en sérologie et en imagerie suffisent pour poser un diagnostic et une biopsie peut être effectuée pour confirmer le diagnostic [4, 5].

Les traitements disponibles varient selon le stade de la maladie, déterminé par l'algorithme de classification *Barcelona clinic liver cancer* présenté à la Figure 1.1. Le traitement présentant le meilleur taux de survie est la résection, avec un taux de survie à 5 an de 38 à 61% selon le stade [6]. Le choix d'effectuer la résection des tumeurs dépend de leur nombre, de leur taille, de leur emplacement ainsi que de la présence et de la gravité de comorbidités telles que la cirrhose hépatique : lorsqu'il est estimé que la résection résulterait en une fonction hépatique insuffisante, d'autres avenues doivent être envisagées. La transplantation est une autre option potentiellement curative, mais la disponibilité d'un foie compatible est limitante. Les autres traitements disponibles sont la cryoablation, l'ablation par radiofréquences, la radioembolisation, le sorafenib et la **chimioembolisation transartérielle (CETA)**. Pour les patients atteints d'un **CHC** de stade intermédiaire (B), c'est-à-dire sans invasion de la veine porte et avec une cirrhose compensée mais qui ne correspondent pas aux critères des stades 0 et A, la **CETA** est le traitement privilégié [7].



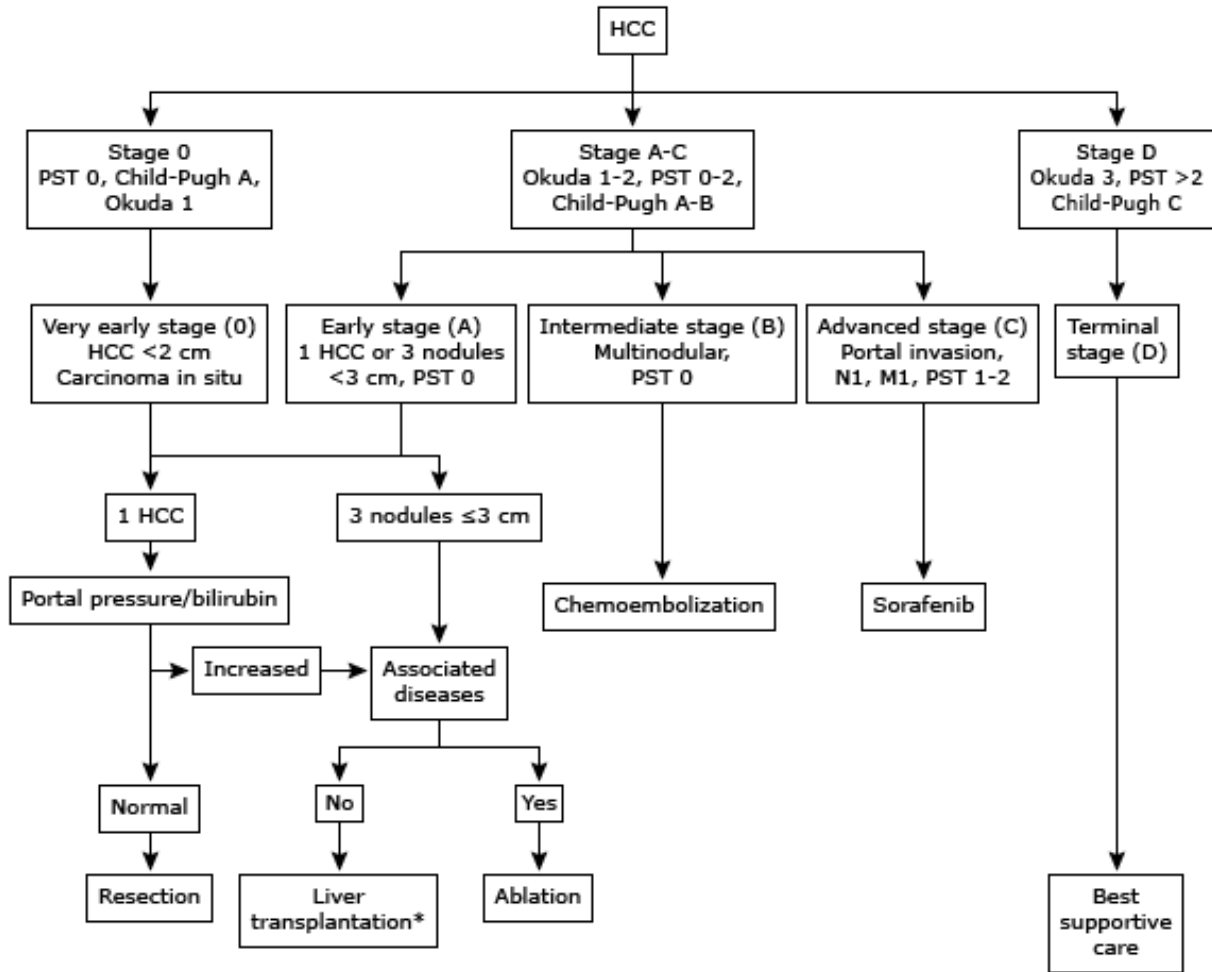


FIGURE 1.1. Algorithme du choix de traitements du *CHC Barcelona clinic liver cancer*. Tiré de [8].

## 1.2. LA CHIMIOEMBOLISATION TRANSARTÉRIELLE

La *CETA* est un traitement minimalement invasif du *CHC* effectué en salle d'angiographie par un radiologiste interventionnel. Durant une procédure typique, le médecin effectue une ponction dans l'artère fémorale, puis y insère un cathéter qu'il guide à l'aide de l'imagerie rayons X à travers l'aorte abdominale, le tronc cœliaque, l'artère hépatique commune, l'artère hépatique propre, puis les embranchements artériels hépatiques distaux du segment hépatique dans lequel se situent les tumeurs. La Figure 1.2 montre les segments hépatiques (selon la classification de Couinaud) et la vasculature associée. Une fois l'embouchure du cathéter à la position désirée, il procède à l'injection d'agent chimiothérapeutique, puis d'un agent

embolisant afin d'induire l'hypoxie de chacune des tumeurs à traiter. L'effet combiné des agents chimiothérapeutique et embolisant est de diminuer la taille des tumeurs, ce qui ralentit la progression de la maladie. La procédure est répétée entre deux à quatre fois à intervalle de trois à quatre semaines afin de traiter les différentes tumeurs [9].

Les études cliniques se penchant sur l'efficacité de la CETA révèlent une efficacité indéniable : chez les patients atteints de CHC non-résectable, la CETA mène à une augmentation de la survie par rapport aux meilleurs soins de soutien. Une méta-analyse démontre un rapport des chances pour la mortalité à l'intérieur de 2 ans de 0.53 (Intervalle de confiance 95% : 0.32-0.89) [11]. Toutefois, la méthode présente un nombre d'inconvénients : elle requiert une ponction artérielle répétée, ce qui augmente les chances d'infections, et elle nécessite une exposition prolongée aux rayons X, qui causent des érythèmes de la peau et des dommages stochastiques à l'ADN. De plus, le profil pharmacocinétique est sous-optimal en raison du délais entre chaque traitement.

Une nouvelle avenue thérapeutique basée sur la CETA, nommée chimioembolisation transartérielle par billes à élution médicamenteuse (CETA-BEM), consiste à injecter une suspension de microbilles à élution médicamenteuse plutôt que des agents chimiothérapeutique et embolisant séparément. Les microbilles, dont la taille est juste supérieure au diamètre des artères qui perfusent chaque tumeur, bloquent mécaniquement l'écoulement artériel et libèrent l'agent chimiothérapeutique sur une période de temps prolongée, ce qui aurait comme conséquence d'améliorer le profil pharmacocinétique du traitement. Il a été démontré que la taille de particules idéale pour cette application est entre 100 et 300  $\mu\text{m}$ . Lorsque leur taille est entre 300 et 500  $\mu\text{m}$ , les particules injectées en périphérie de la tumeur sont retrouvées à l'extérieur de la tumeur [12]. Une autre solution prometteuse est l'implantation sous-cutanée d'un port intra-artériel dont l'embout est positionné dans l'artère hépatique suivie d'injection d'agent chimiothérapeutique à intervalle d'une journée [13]. Le désavantage de cette méthode est son manque de sélectivité : l'agent chimiothérapeutique en solution liquide, toxique pour les segments hépatiques sains, est distribué dans tout le foie. De plus, la méthode ne permet pas de tirer avantage des bénéfices thérapeutiques de l'embolisation. Un

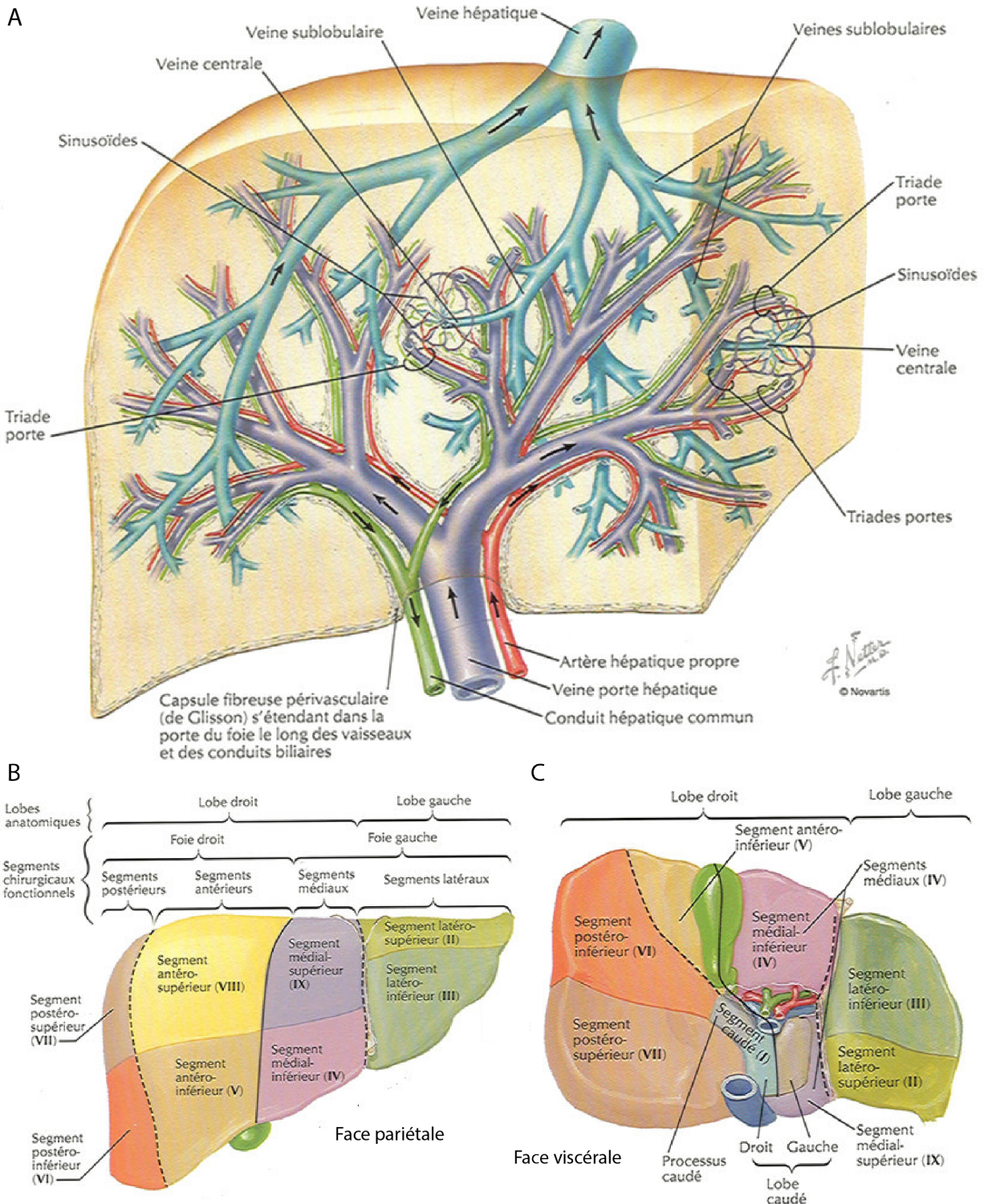


FIGURE 1.2. Schéma de l'anatomie hépatique. (A) Vascularisation hépatique. (B) Vue pariétale du foie segmenté selon la classification de Couinaud. Sur le schéma, le segment médial (IV) est séparé en segments médiaux inférieur et supérieur. (C) Vue viscérale du foie segmenté identiquement. Tiré de [10].

concept de traitement des tumeurs hépatiques inspiré de la **CETA-BEM** et tirant avantage de la haute fréquence de traitement rendue possible par l’implantation d’un port intra-artériel est désirable.

### 1.3. OBJECTIFS

L’objectif global de ce mémoire est de présenter les récents développements qui démontrent la faisabilité d’un concept de traitement du **CHC**, nommé chimioembolisation par **navigation par résonance magnétique (NRM)**, en considération des contraintes anatomiques, hémorhéologiques et technologiques.

Le Chapitre 2 traite de la caractérisation de l’écoulement artériel hépatique. L’objectif principal est de réduire et mesurer la vitesse moyenne artérielle et la variation systolique-diastolique de la vitesse *in vivo*, déterminants théoriques de la faisabilité de la **NRM**. L’objectif secondaire est de développer une méthode permettant de caractériser le profil rhéologique artériel et son évolution selon le degré d’embolisation dans un but de planification de traitement par **NRM**. Pour commencer, les méthodes de mesure de la rhéologie artérielle disponibles sont décrites en fonction de leur utilité potentielle pour l’atteinte des deux objectifs du chapitre. Ensuite, une expérience de **CETA** simulée visant à mesurer le profil de vélocité artérielle hépatique par une nouvelle méthode d’analyse d’images angiographiques sera présentée et chaque étape de la méthode sera détaillée.

Le Chapitre 3 traite des derniers développements de la **NRM**. L’objectif de ce chapitre est de concevoir une expérience permettant de démontrer, en considération des paramètres physiologiques étudiés *in vivo* au Chapitre 2, la faisabilité de la **NRM** en conditions cliniques. Dans un premier temps, le concept de la **NRM** est introduit et une revue de la littérature pertinente est présentée. Dans un second temps, la méthode expérimentale *in vitro* est décrite.

Le Chapitre 4 constitue un avant-propos de l’article présenté au Chapitre 5. Les objectifs, méthodes et perspectives y sont présentés, suivis des contributions des auteurs.

Finalement, le Chapitre 5 consiste en un article décrivant les résultats de la caractérisation hémorhéologique par **imagerie par résonance magnétique en contraste de phase (IRM-CP)**

sur modèles porcins et l'expérience de la **NRM** *in vitro* en conditions physiologiquement réalistes. La première phase expérimentale de l'article vise à atteindre l'objectif principal du Chapitre 2 du présent mémoire, tandis que la seconde phase expérimentale de l'article vise à atteindre l'objectif du Chapitre 3.



## Chapitre 2

---

# CARACTÉRISATION HÉMORHÉOLOGIQUE PAR IMAGERIE

L'écoulement sanguin dans le système vasculaire, dont l'étude est nommée hémorhéologie, est déterminant de la faisabilité des procédures endovasculaires. En effet, les propriétés physiques du sang, le profil d'écoulement, la variation systolique-diastolique et l'anatomie vasculaire sont des facteurs qui influencent la distribution d'agents thérapeutiques injectés. Afin d'effectuer la **NRM** avec une efficacité optimale, il est donc primordial de caractériser ces facteurs dans le but d'adapter la méthode aux contraintes. Deux caractéristiques de la rhéologie artérielle sont déterminantes de la faisabilité de la **NRM** : premièrement, la vitesse artérielle moyenne doit être suffisamment basse pour permettre de déplacer un bolus de microbilles métalliques par la force magnétique dans l'axe transversal des artères avant d'atteindre la bifurcation proximale à un embranchement artériel ciblé. Ensuite, la variation systolique-diastolique du débit doit être elle aussi suffisamment basse afin d'éviter des pics de vitesse artérielle et de permettre la prédiction du temps de transit d'un bolus entre deux bifurcations artérielles. L'impact des paramètres hémorhéologiques sur la faisabilité de la **NRM** est discuté plus en profondeur au Chapitre 3. De plus, il est utile de caractériser le profil rhéologique d'un système artériel hépatique et son évolution en fonction du niveau d'embolisation afin de planifier le traitement : une estimation du profil de vitesse artérielle



durant l’embolisation, obtenue soit par mesure directe, soit par prédiction, permettra l’ajustement des paramètres d’injection et de navigation pour maximiser la sélectivité – et donc l’efficacité – du traitement,

Dans ce chapitre, les notions de rhéologie vasculaire pertinentes sont présentées, suivies des méthodes de caractérisation de la rhéologie artérielle couramment utilisées permettant d’atteindre les objectifs du chapitre, qui sont, premièrement, de réduire et mesurer la vitesse moyenne artérielle et la variation systolique-diastolique de la vitesse *in vivo* et, deuxièmement, de caractériser le profil de vitesses artérielles et son évolution selon le degré d’embolisation. Ensuite, une procédure de CETA simulée *in vitro* sous fluoroscopie visant à caractériser le profil des vitesses artérielles est présentée. Une nouvelle méthode de mesure du débit artériel abdominal est utilisée pour analyser les images résultant de cette simulation *in vitro*.

## 2.1. NOTIONS D’HÉMORHÉOLOGIE

L’écoulement sanguin dans les artères du corps est un système physico-biologique complexe dont la modélisation mathématique ne peut être faite qu’approximativement. L’étude de cet écoulement est nommée hémorhéologie. Les propriétés mécaniques du sang, le profil d’écoulement, la variation systolique-diastolique de la vitesse artérielle et l’anatomie vasculaire sont brièvement discutés dans cette section.

Deux concepts de la mécanique des fluides sont centraux à la caractérisation de l’écoulement sanguin : les fluides Newtoniens et la turbulence. D’une part, un fluide Newtonien est un fluide dont la viscosité varie selon le taux de cisaillement qu’il subit. Le sang est un fluide visqueux non-Newtonien en raison de sa haute concentration en particules solides : les érythrocytes, ou globules rouges. L’hématocrite, c’est à dire le pourcentage du volume sanguin occupé par les érythrocytes, est d’environ  $42 \pm 6\%$  dans les vaisseaux sanguins non-capillaires [14]. D’autre part, l’écoulement sanguin peut soit être turbulent ou laminaire en fonction de certains paramètres physiologiques et anatomiques. Un fluide est qualifié de laminaire lorsque son écoulement se fait plus ou moins dans la même direction localement,



et turbulent dans le cas contraire. Une mesure couramment acceptée du caractère laminaire d'un écoulement est le nombre de Reynolds, qui correspond au ratio des forces d'inertie sur les forces visqueuses. Dans le contexte des interventions intravasculaires hépatiques, le nombre de Reynolds est donné par  $Re = \rho V d / \eta$ , où  $\rho$  est la masse volumique du sang,  $V$  est la vitesse caractéristique,  $d$ , la dimension caractéristique et  $\eta$ , la viscosité. Numériquement, la masse volumique du sang est dominée par celle de l'eau ( $1 \text{ g/cm}^3$ ), la vitesse caractéristique dans l'artère hépatique commune est de l'ordre de  $50 \text{ cm/s}$  [15], le diamètre caractéristique est de l'ordre de  $4 \text{ mm}$  et la viscosité est d'environ  $4.0 \times 10^{-3} \text{ Pa} \cdot \text{s}$  [16]. Le nombre de Reynolds est donc d'environ 500, ce qui est cohérent avec les estimations communément rapportées dans la littérature [17]. Toutefois, le caractère non-Newtonien du fluide constitue une source d'incertitude pour cette valeur. Typiquement, un écoulement peut être considéré turbulent au-delà de  $Re = 2000$  et laminaire en deçà de cette valeur [18], mais il ne devient possible de négliger les effets inertiels seulement lorsque la force visqueuse devient dominante, c'est-à-dire lorsque  $Re \ll 1$  [16]. En conséquence, les propriétés rhéologiques du sang peuvent être caractérisées approximativement par les équations de Navier-Stokes ou de Poiseuille, mais, puisque leur application est limitée aux écoulements laminaires, leur validité est contestable en conditions artérielles comportant une variation cyclique du débit nommée variation systolique-diastolique.

La variation systolique-diastolique de la vitesse artérielle correspond à sa variation en fonction du cycle de contraction cardiaque : celle-ci atteint un maximum durant la systole, c'est-à-dire la période de contraction des ventricules cardiaques d'une durée approximative du tiers du cycle cardiaque, et un minimum durant la diastole, c'est-à-dire la période de relaxation des ventricules cardiaques d'une durée approximative des deux tiers du cycle cardiaque. Le pourcentage de différence entre ces deux vitesses, aussi nommé indice de résistance, est typiquement de 55% à 81% chez un individu sain [19]. Ce phénomène présente un défi pour la **NRM** : il perturbe potentiellement l'aspect laminaire de l'écoulement dans les artères hépatiques et il ajoute une incertitude à la prédiction du temps de transit du vecteur thérapeutique, nécessaire pour l'ajustement des paramètres de traitement.

Ensuite, comme pour tout écoulement de fluide laminaire dans un tube, le profil d'écoulement du sang dans une artère est parabolique, avec une vitesse nulle en bordure et une vitesse maximale au centre égale au double de la vitesse moyenne. Ce comportement est parfois appelé « écoulement de Poiseuille, » en l'honneur du physicien et médecin Jean-Léonard-Marie Poiseuille ayant développé cette théorie. En conséquence, la vitesse de déplacement longitudinale d'un vecteur thérapeutique en suspension dans un fluide dépendra de sa distance à la paroi du tube, ce qui ajoute un élément additionnel d'incertitude.

Finalement, l'anatomie vasculaire est un système dont la géométrie est plus complexe qu'un tube cylindrique et dont la forme et le diamètre varient temporellement par un phénomène nommé vasoconstriction. La vasoconstriction se produit en réponse à des signaux hormonaux, à des stimuli nerveux ainsi qu'à des changements de pression artérielle locale [20]. Cette déformation active des artères n'est pas prévisible par des méthodes simples de modélisation physique et entraîne une perturbation des propriétés de l'écoulement dépendantes de la géométrie du tube.

## 2.2. MÉTHODES DE MESURE DE LA RHÉOLOGIE ARTÉRIELLE

Plusieurs méthodes de mesure de l'écoulement sanguin sont disponibles. Deux exigences guident le choix des méthodes de mesure appropriées : premièrement, la vitesse sanguine dans l'artère hépatique propre doit pouvoir être mesurée avec précision pour évaluer l'efficacité d'utiliser un cathéter ballon pour diminuer le débit ; deuxièmement, le profil des vitesses artérielles doit être caractérisé pour permettre de concevoir un modèle de l'évolution de la vitesse artérielle en fonction du niveau d'embolisation. Dans cette section, les quatre méthodes utilisées pour les expériences de mesure de l'écoulement artériel hépatique porcin sont présentées : la débitmétrie électromagnétique, l'échographie Doppler, l'IRM-CP et l'angiographie de soustraction digitale quantitative (ASDq). Pour chaque méthode, le principe de fonctionnement sous-jacent est sommairement expliqué, ses avantages et inconvénients sont présentés et son rôle dans le projet de recherche est décrit.

### 2.2.1. Débitmétrie électromagnétique

La débitmétrie électromagnétique est une méthode de mesure de débit d'un fluide s'écoulant à travers un tube. Le principe de fonctionnement, basé sur la loi de l'induction de Faraday, est le suivant : un champ magnétique est appliqué perpendiculairement à la direction d'écoulement du fluide, ce qui induit une force électromotrice proportionnelle à la vitesse d'écoulement sur les ions présents en solution. La polarisation du fluide est mesurée par des électrodes positionnées de part et d'autre du tube et en contact avec celui-ci. Le système est décrit par l'équation suivante :

$$U_E = kBDv \quad (2.2.1)$$

où  $U_E$  est le voltage mesuré,  $k$  est le facteur de proportionnalité (à déterminer par calibration),  $B$  est la magnitude du champ magnétique,  $D$  est le diamètre du tube et  $v$  est la vitesse du fluide. Un débitmètre électromagnétique est schématisé à la Figure 2.1.

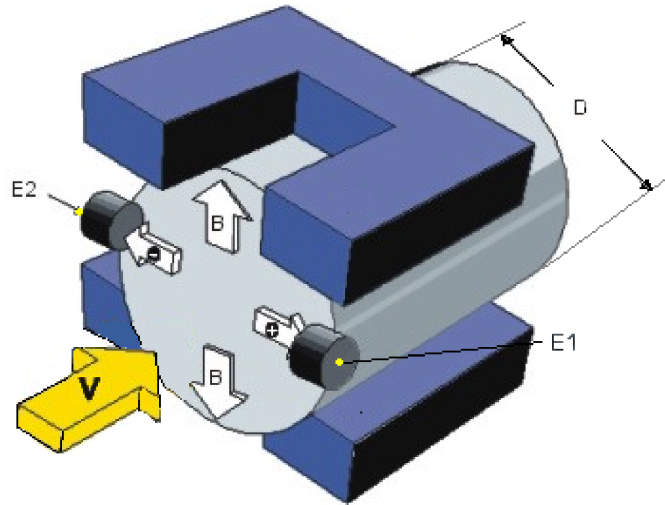


FIGURE 2.1. Schéma de fonctionnement d'un débitmètre électromagnétique.  
Tiré de [21]

Un débitmètre électromagnétique a été implanté chirurgicalement sur quatre porcs. La débitmétrie électromagnétique est généralement considérée comme un étalon d'or dans l'industrie. Toutefois, la méthode nécessite une calibration très précise et un positionnement ajusté et stable.

Les données acquises par le débitmètre électromagnétique utilisées durant les expériences de mesure de débit artériel *in vivo* n'ont pas pu être utilisées en raison du manque de cohérence interne des données : pour un même porc à une même phase de l'expérience, le signal comporte des fluctuations non attribuables à des phénomènes physiologiques tels que la pulsativité cardiaque ou la vasoconstriction. L'erreur est attribuée à une installation imparfaite : le diamètre du capteur ne correspond pas exactement à celui des artères hépatiques, ce qui induit un mauvais contact électrique entre les électrodes et l'artère ainsi qu'au déplacement du capteur par rapport à l'artère.

### 2.2.2. Échographie Doppler

Afin de comprendre l'échographie Doppler, il importe d'introduire quelques concepts physiques sous-jacents de l'échographie : la réflexion d'ondes ultrasonores, la localisation spatiale de l'origine d'un signal, et l'effet Doppler. Ensuite, les avantages et inconvénients de la méthode sont discutés.

L'information anatomique produite par l'échographie provient de la réflexion des ondes ultrasonores, générées par le transducteur, à l'interface entre deux tissus de différentes impédances  $Z$ , dont la valeur est donnée par l'équation suivante :

$$Z = \rho c, \quad (2.2.2)$$

où  $\rho$  est la masse volumique du tissu et  $c$ , la vitesse du son dans le tissu. L'impédance peut être interprétée comme une mesure de la rigidité d'un matériau : une grande différence d'impédance se traduit par une grande réflexion de l'énergie mécanique de l'onde incidente. La lecture de l'onde réfléchie par le transducteur permet de détecter l'interface. Afin de connaître la distance entre le transducteur et l'interface, le temps écoulé entre la génération de l'onde et la détection de l'onde réfléchie est mesurée. Sous l'hypothèse que la vitesse du son est constante à 1.540 m/s dans les tissus mous [22], la distance  $\Delta x$  entre le transducteur et une interface est donnée par l'équation suivante :

$$\Delta x = \frac{1}{2} c \Delta t, \quad (2.2.3)$$

où  $\Delta t$  est le temps entre l'émission de l'onde et sa détection par le transducteur. L'hypothèse selon laquelle la vitesse du son est constante n'est pas valide dans l'air, le poumon ou l'os, ce qui mène à des artefacts lorsque l'onde doit traverser ces médiums.

L'effet Doppler est le phénomène par lequel une onde change de fréquence lorsque le réflecteur est en mouvement. Cet effet peut être plus facilement compris lorsque l'on considère le réflecteur comme un émetteur d'onde qui se déplace à une vitesse  $v$  : dans le référentiel du réflecteur, le transducteur qui émet une onde de fréquence  $f_i$  semble émettre une onde dont la fréquence est égale à  $f_1 = f_0 + f_0 v/c$ . Dans le référentiel du transducteur, le réflecteur semble émettre une fréquence égale à  $f_2 = f_1 + f_1 v/c$ . Par la composition de ces équations (sous l'approximation  $v^2/c^2 \approx 0$ ) et en tenant en compte l'angle entre la trajectoire de l'onde et celle du réflecteur, on obtient une équation pour la vitesse du réflecteur :

$$v = \frac{\Delta f c}{2 f_0 \cos(\theta)}. \quad (2.2.4)$$

où  $\theta$  est l'angle entre le vecteur de vitesse du réflecteur et la direction de propagation de l'onde. L'échographie Doppler utilisée pour l'étude quantitative de l'hémorhéologie possède plusieurs avantages évidents : elle est facile et rapide d'utilisation puisque les appareils d'échographie sont très répandus et que la fonction Doppler peut être combinée à la fonction d'imagerie. Elle possède en outre une haute résolution temporelle en raison de la haute vitesse des ondes sonores dans les tissus et les mesures sont faites en temps réel. Aussi, elle est minimalement invasive et peu risquée pour la santé du patient. Par contre, les mesures qu'elle permet d'acquérir sont peu précises en raison de la grande dépendance à l'angle formé entre la vitesse du réflecteur et la direction de l'onde. La précision est aussi diminuée par le phénomène d'interférence qui induit dans le signal une composante de bruit qui s'accroît avec la profondeur. De plus, puisque le profil de la vitesse artérielle est parabolique, la mesure sera différente selon la position transversale à laquelle la mesure est effectuée. Cela est significatif dans le cas des artères hépatiques, dont la plus large, l'artère hépatique commune, mesure environ 4 mm de diamètre. Finalement, l'acquisition de chaque mesure nécessite une grande habileté de l'utilisateur et beaucoup de temps puisque certaines artères sont étroites

ou profondes, comme les artères hépatiques, ce qui empêche parfois d’obtenir une mesure fiable.

L’échographie Doppler quantitative est donc une méthode de mesure de vitesse artérielle qui présente des forces indéniables pour certaines applications médicales telles que pour la mesure de la vitesse d’éjection cardiaque [23], mais qui est peu adaptée à la mesure précise de la vitesse artérielle hépatique. La méthode a été expérimentée sur des modèles *in vitro* et *in vivo* de porcs, mais les données acquises manquaient de cohérence : bien que la méthode permet de mesurer la variation systolique-diastolique due à la pulsativité cardiaque, les différentes mesures acquises pour un même porc à une même phase de l’expérience menaient à des résultats d’une grande variabilité.

### 2.2.3. IRM en contraste de phase

L’écoulement artériel peut aussi être mesuré par la méthode de l’IRM-CP. Cette méthode constitue l’une des nombreuses séquences disponibles en IRM et son mode de fonctionnement nécessite une bonne compréhension de la modalité.

L’IRM est une modalité d’imagerie médicale relativement récente basée sur la résonance magnétique nucléaire, qui est une méthode de caractérisation chimique. L’IRM est répandue dans la pratique médicale de tous les pays industrialisés en raison principalement de sa capacité à acquérir des images à haut contraste dans les tissus mous. De plus, son utilisation ne requiert pas de rayonnement ionisant, ce qui contribue à son aspect sécuritaire. La recherche active dans le domaine de l’IRM a permis de voir apparaître une large gamme d’application de cette technologie qui n’est plus limitée aux images statiques de densité protonique : acquisitions ciné, suppression de gras ou d’eau, angiographie, neuroimagerie fonctionnelle et mesure de la vitesse artérielle sont des exemples des capacités de l’IRM. Néanmoins, quelques désavantages subsistent : le coût élevé des appareils limite leur utilisation, la longue durée des examens est un désagrément pour les patients et les images sont grandement susceptibles aux artefacts causés par les inhomogénéités du champ magnétique.

Le mode de fonctionnement de l’IRM, particulièrement complexe, peut être expliqué sommairement en deux parties : l’excitation des protons et l’encodage spatial. Initialement,

les protons des atomes d'hydrogène présents dans le patient sont plongés dans un champ magnétique principal nommé  $\mathbf{B}_0$  dont l'orientation est choisie par convention comme étant la direction positive de l'axe  $z$ . Cela a pour conséquence d'engendrer une faible magnétisation nette  $\mathbf{M}_z$  dans la même direction. Le spin de chaque proton précesse autour de l'axe  $\mathbf{B}_0$  à une fréquence  $f_0 = \gamma B_0 / 2\pi$ , où  $\gamma / 2\pi$ , égal à 42.58 MHz/T pour le proton [22], représente le ratio gyromagnétique, une propriété nucléaire intrinsèque. Afin d'exciter les protons, une onde radio circulairement polarisée dans le plan  $xy$  et de même fréquence  $f_0$  est émise par la bobine de radiofréquence montrée à la Figure 2.2 A. Selon le modèle classique, la composante magnétique de l'onde, nommée  $\mathbf{B}_1$ , est stationnaire dans le référentiel en rotation constante dans le plan  $xy$  à la fréquence  $f_0$ . Le champ  $\mathbf{B}_1$  a pour effet d'induire un moment de force  $\tau = \mu \times \mathbf{B}_1$  qui réoriente le spin protonique dans le plan  $xy$ . Dans chaque région de l'espace, la magnétisation nette d'un ensemble de protons dans le plan  $xy$ , nommée  $\mathbf{M}_{xy}$ , entre en rotation cohérente. En raison des interactions entre les protons, classifiés comme transversale (ou *spin-spin*) et longitudinale (ou *spin-lattice*), les protons retournent au niveau d'énergie fondamental à différentes vitesses par un processus connu sous le nom de relaxation, responsable des différences de signal entre les tissus, tout en émettant un signal radiofréquence pouvant être capté par les antennes disposées autour du patient. Pour ce qui est de l'encodage spatial du signal, les trois bobines de gradient entrent en jeu, disposées perpendiculairement les unes par rapport aux autres tel que montré à la Figure 2.2 B. Pour une séquence d'imagerie 2D typique, la sélection du plan se fait par la production d'un gradient de sélection de coupe. Le plan d'imagerie correspond à la région planaire de l'espace dans laquelle la fréquence de précession des protons, proportionnelle au champ magnétique, est la même que la fréquence de l'onde d'excitation. Le niveau de gris de chaque point de l'image est finalement déterminé ligne par ligne par un algorithme de reconstruction faisant intervenir la transformation de Fourier en faisant varier l'intensité d'un second gradient, appelé gradient d'encodage de phase et en présence d'un dernier gradient appelé gradient d'encodage de fréquence.

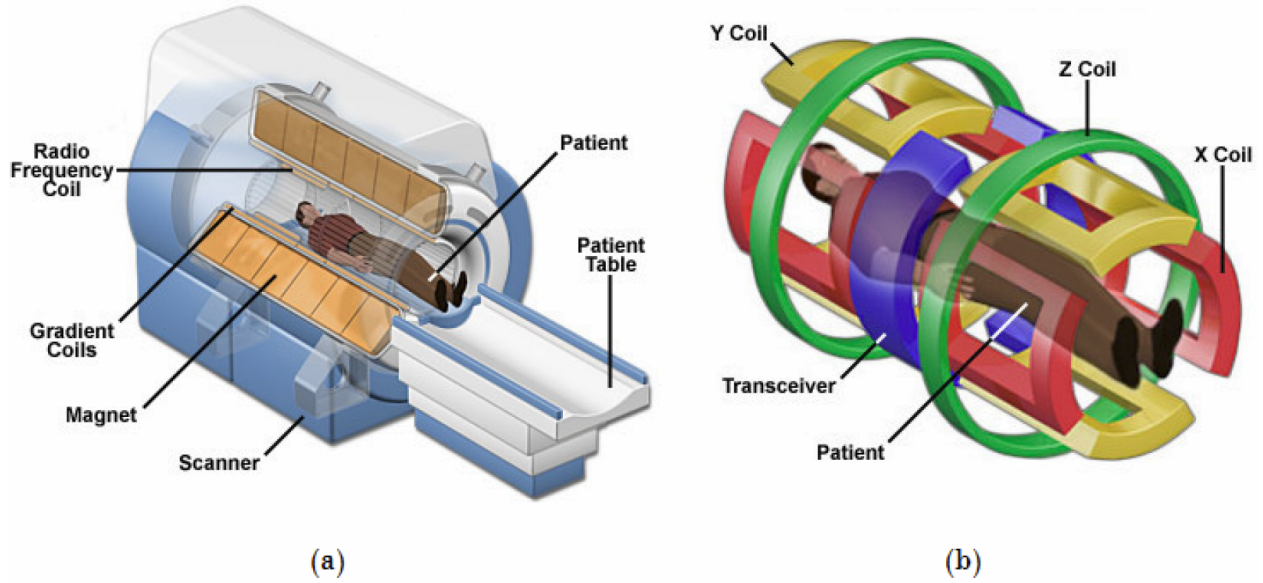


FIGURE 2.2. Schéma simplifié des composantes pertinentes d'un appareil d'IRM. (A) Vue en coupe. (B) Isolement des bobines de gradient, qui sont utilisées en imagerie pour l'encodage spatial et en navigation pour l'application d'une force magnétique sur les vecteurs thérapeutiques. Tiré de [24]

En **IRM-CP**, le déplacement des protons à travers le plan peut être mesuré par l'application de gradients bipolaires séparés par le temps d'encodage de la vitesse pour encoder la position dans la phase des protons perpendiculairement au plan d'imagerie. La vitesse et le débit perpendiculaire au plan d'imagerie peuvent être inférés à partir de la différence de phase relative et du temps écoulé entre l'encodage et la lecture. La vitesse d'encodage,  $V_{enc}$ , définit la vitesse maximale pouvant être mesurée sans observer d'artéfact de recouvrement.

L'**IRM-CP** possède quelques avantages par rapport aux autres méthodes de mesure d'écoulement : l'acquisition des données est simple et dépend peu de l'habileté de l'utilisateur. Ensuite, elle peut être utilisée en parallèle à un traitement basé sur la **NRM** puisqu'elle utilise le même appareil, sans requérir de modifications matérielles. De plus, elle n'émet aucun rayonnement ionisant. Une limite importante de la méthode est la faible résolution spatiale. Typiquement, la résolution spatiale est d'environ 1 mm (1.56 mm pour les expériences *in vivo* présentées), ce qui constitue une barrière pour l'imagerie des vaisseaux sanguins étroits. Des études démontrent que 16 pixels sont nécessaires pour obtenir une erreur moyenne inférieure à 10% en **IRM-CP** [25, 26]. Puisque l'artère hépatique propre mesure environ 4 mm,



le nombre de pixels utilisé dans les mesures est inférieur au nombre de pixels recommandés mais de même ordre de grandeur. Il importe donc de valider l'utilisation de l'**IRM-CP** pour la mesure des vitesses artérielles dans l'artère hépatique propre. La validation de la méthode est détaillée à la Section 2.3.

En raison de ses avantages, l'**IRM-CP** a été utilisée pour mesurer la vitesse moyenne artérielle et la variation systolique-diastolique dans l'artère hépatique propre des modèles porcins afin de caractériser l'efficacité d'un cathéter ballon pour réduire le débit artériel. La méthode expérimentale et les résultats sont couverts par le Chapitre 5. L'**IRM-CP** a été effectuée en conditions d'écoulement artériel libre ou contrôlé par cathéter ballon et avec ou sans embolisation d'un lobe hépatique (soit gauche ou droit). Le plan a été positionné de manière approximativement perpendiculaire à l'artère hépatique propre, dont l'orientation a été estimée visuellement à partir d'images d'angiographie par résonance magnétique obtenues préalablement. Pour chaque condition d'écoulement, des acquisitions ont été effectuées en utilisant les valeurs de  $V_{enc}$  de 40, 60 et 80 cm/s et l'acquisition effectuée avec la valeur de  $V_{enc}$  minimale ne présentant pas d'artéfact de recouvrement a été utilisée pour calculer la vitesse moyenne et la variation systolique-diastolique artérielle. Pour ce qui est de la caractérisation du profil de vitesse artérielle hépatique, l'**IRM-CP** est peu appropriée puisqu'elle ne permet pas, en théorie, d'acquérir des mesures précises sur les artères distales à l'artère hépatique. L'implémentation de l'**IRM-CP** dans la procédure de **NRM** reste toutefois une avenue envisageable dans l'éventualité où elle serait mise à profit à pour personnaliser les prédictions obtenues par une méthode de modélisation théorique du profil de débit artériel.

#### 2.2.4. Angiographie de soustraction digitale quantitative

L'**ASDq** consiste à extraire des informations quantitatives d'images angiographiques soustraites. Une image d'**angiographie de soustraction digitale (ASD)** est produite par l'acquisition d'une image – statique ou ciné – de la région d'intérêt sous injection d'agent de contraste, puis en soustrayant à celle-ci une image de la même région sans agent de contraste. Le résultat est une image dans laquelle seule la lumière des vaisseaux sanguins est visible. Différentes méthodes sont communément utilisées pour quantifier la rhéologie vasculaire dans

les contextes clinique et de recherche. Dans sa forme la plus simple, l'ASDq pour la mesure de la rhéologie vasculaire consiste à déterminer le temps requis, appelé temps de transit, à l'agent de contraste pour se déplacer d'un point à l'autre d'une image ASD ciné. Ainsi, le médecin sélectionne manuellement deux régions d'intérêt (RI) sur les vaisseaux sanguins de l'image. Pour chaque RI, le programme mesure le niveau de gris moyen en fonction du temps et affiche cette information sous la forme d'une courbe temps-densité (CTD). Le temps d'arrivée du bolus d'agent de contraste dans la RI est typiquement défini comme étant le temps d'intensité maximale  $t_{max}$  de la CTD, c'est-à-dire le temps auquel l'atténuation du faisceau rayons X atteint un maximum à l'intérieur de la RI. Finalement, le temps de transit est calculé en soustrayant  $t_{max}$  de la première RI à celui de la seconde RI. Toutefois, une CTD bruitée peut mener à une identification erronée de  $t_{max}$ , ce qui invalide à leur tour les mesures de différence de  $t_{max}$  entre les différentes RI [27].

D'autres méthodes plus avancées d'ASDq pour la caractérisation rhéologique vasculaire ont été développées en se basant sur l'échantillonnage continu des niveaux de gris de l'image sur le long des vaisseaux d'intérêt [28]. Elles sont utilisées à plusieurs fins, telles que pour déterminer la viabilité des tissus hépatiques durant la transplantation ou la résection hépatique [29]. Toutefois, le temps de transit est hautement dépendant de la distance entre les RI sélectionnées ainsi que du diamètre de la lumière vasculaire spécifique au patient [30]. Une méthode d'ASDq permettant de mesurer directement le débit et la vitesse artérielle serait indépendante de ces facteurs.

Afin de mesurer le débit artériel, l'information d'images d'ASD 2D est insuffisante. En effet, l'information géométrique de profondeur, cruciale pour la détermination d'un paramètre volumétrique tel que le débit artériel, est perdue par la projection bidimensionnelle. Pour résoudre ce problème, l'image d'ASD ciné 2D est combinée à un modèle géométrique 3D des artères du patient obtenu à partir d'une image d'angiographie par TDM. Cette approche a été utilisée dans le cadre de procédures intravasculaires cérébrales [31]. Toutefois, l'application directe de la méthode dans un contexte abdominal n'est pas possible en raison des déformations artérielles ayant inévitablement lieu dans cette région anatomique.

L'**ASDq** possède plusieurs avantages. Premièrement, elle possède une grande résolution spatiale, limitée seulement par l'espacement des pixels du détecteur égal à  $154\ \mu\text{m}$  pour le système utilisé dans la présente recherche. Cela permet potentiellement d'effectuer des mesures sur des artères de taille millimétrique du foie, qui apparaissent dès les premiers embranchements de l'artère hépatique propre. Deuxièmement, elle s'intègre facilement à une procédure de **CETA** conventionnelle puisqu'elle utilise le même appareil de fluoroscopie. Les inconvénients principaux sont qu'elle dépend de plusieurs opérations de traitement de données présentant de nombreuses sources d'erreurs et des délais de l'ordre de la minute et nécessitent souvent une intervention de l'utilisateur. Aussi, l'**ASDq** expose le patient à une quantité de rayonnement ionisant supérieur à la dose donnée au patient lors de l'utilisation du système de fluoroscopie par le médecin pour guider ses manipulation. Cela est dû à la nécessité d'utiliser un haut taux de rafraichissement de l'image afin d'obtenir une résolution temporelle satisfaisante. Cet inconvénient peut être mitigé par la réduction du courant du tube à rayons X, communément appelé mAs (pour milliampère-seconde, son unité de mesure), ce qui entraînerait une diminution de la dose totale au patient au détriment du rapport signal-sur-bruit. Finalement, elle nécessite l'utilisation d'un appareil différent de l'appareil d'**IRM**, ce qui limite son utilisation comme méthode de planification de traitement personnalisée au patient.

Dans le cadre de ce projet, l'**ASDq** n'a pas été utilisée pour évaluer l'efficacité d'un cathéter ballon pour réduire la vitesse artérielle moyenne et la variation systolique-diastolique car aucune implémentation validée et universellement reconnue n'est disponible pour la mesure des vitesses artérielles abdominales. Toutefois, l'**ASDq** est un candidat prometteur pour la caractérisation du profil de vitesse artérielle. Une méthode de mesure de débit artériel par la combinaison du recalage déformable 2D-3D artériel et le suivi d'agent de contraste dans une procédure semi-intégrée d'**ASDq** a donc été développée. L'hypothèse a été émise selon laquelle la méthode développée permettrait d'estimer le profil de débits artériels à partir d'une image d'angiographie ciné et d'une image angiographique 3D. Pour valider les mesures de débit obtenus par la méthode, une expérience *in vitro*, présentée à la Section 2.4, a été

effectuée dans un fantôme artériel conçu à partir d’images angiographique 3D porcines. Le fonctionnement de la méthode et les résultats qui en découlent font l’objet de la Section 2.5.

### 2.3. VALIDATION DE L’IRM EN CONTRASTE DE PHASE POUR LA MESURE DU DÉBIT ARTÉRIEL

Parmi les méthodes de mesure de débit artériel présentées, l’IRM-CP satisfait le mieux l’exigence de pouvoir mesurer la vitesse artérielle pour évaluer l’efficacité d’utiliser un cathéter ballon pour réduire le débit artériel. Toutefois, un désavantage potentiel subsiste : la résolution spatiale de l’IRM est limitée, ce qui menace potentiellement l’exactitude des mesures. Afin de valider la méthode, des mesures de débits sont effectuées chez les modèles porcins à débit contrôlé par cathéter ballon et sous injection de salin à 0.5 mL/s et 1 mL/s. Par IRM-CP, des débits semblables sont mesurés : chez les porcs non-embolisés, des débits de  $0.62 \pm 0.08$  mL/s ( $n = 2$ ) et  $1.0 \pm 0.3$  mL/s ( $n = 2$ ) sont mesurés respectivement. Chez les porcs ayant subi une embolisation d’un lobe, des débits de  $0.3 \pm 0.2$  mL/s ( $n = 3$ ) et 1.1 mL/s ( $n = 1$ ) sont mesurés respectivement. Ces mesures comportent une erreur notable, mais sont jugées suffisamment exactes pour permettre la détection d’une réduction de la vitesse artérielle moyenne et de la variation systolique-diastolique dans l’artère hépatique propre porcine. Ces résultats sont discutés en détail au Chapitre 5. L’objectif principal du chapitre, qui est de réduire et mesurer la vitesse artérielle moyenne et la variation systolique-diastolique de la vitesse *in vivo*, est donc atteint avec l’utilisation d’un cathéter ballon et de l’IRM-CP.

### 2.4. INTERVENTION DE CHIMIOEMBOLISATION SIMULÉE IN VITRO

Une intervention de chimioembolisation simulée a été effectuée sur fantôme artériel hépatique porcine afin d’atteindre l’objectif secondaire du chapitre, qui est de développer une méthode de mesure du profil de vitesse artérielle et son évolution selon le degré d’embolisation dans un but de planification de traitement par NRM. La conception du fantôme utilisé durant l’expérience ainsi que le protocole expérimental sont décrits dans cette section.

### 2.4.1. Conception d'un fantôme artériel porcin réaliste

Le fantôme artériel conçu devait satisfaire deux exigences : premièrement, il devait représenter un système hépatique artériel réaliste, c'est-à-dire présentant des caractéristiques anatomiques et mécaniques similaires à celles d'un porc vivant. Deuxièmement, il devait inclure des caractéristiques présentant un certain défi pour la **NRM**. En effet, puisque le fantôme doit pouvoir être utilisé pour effectuer la **NRM**, l'utilisation d'un fantôme réaliste dans le développement d'une méthode de caractérisation du profil hémorhéologique artériel par **ASDq** permettra l'application directe de la méthode pour effectuer la planification d'un traitement de **NRM** simulé.

Un modèle tridimensionnel anatomiquement réaliste a donc été conçu par segmentation d'une image angiographique porcine acquise par l'appareil d'angiographie. Tout en conservant le réalisme du modèle, des branches ont été modifiées afin de mettre en place des situations présentant un défi pour la **NRM** : une bifurcation dans le plan sagittal a été ajoutée ainsi qu'une bifurcation quaternaire, c'est-à-dire distale à trois autres bifurcations. De plus, le modèle comporte au moins un vaisseau ayant une importante composante colinéaire avec l'axe de projection. La branche proximale, représentant l'artère hépatique propre, est d'un diamètre d'environ 4 mm et les longueurs de vaisseaux sont données à la Section 2.5. Le modèle 3D résultant est affiché à la Figure 2.3.

Finalement, afin de reproduire la capacité des artères à se déformer, le fantôme a été conçu en silicone (Medisim, Toronto, Canada) par un processus à haute fidélité faisant intervenir l'impression 3D. La déformation du fantôme permet de valider le recalage déformable implémenté dans la méthode de mesure du profil d'écoulement artériel.

### 2.4.2. Protocole expérimental

Les expériences sur fantôme ont été effectuées à la plateforme d'imagerie expérimentale du Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM) en utilisant un appareil d'angiographie Artis-Q (Siemens, Erlangen, Allemagne).

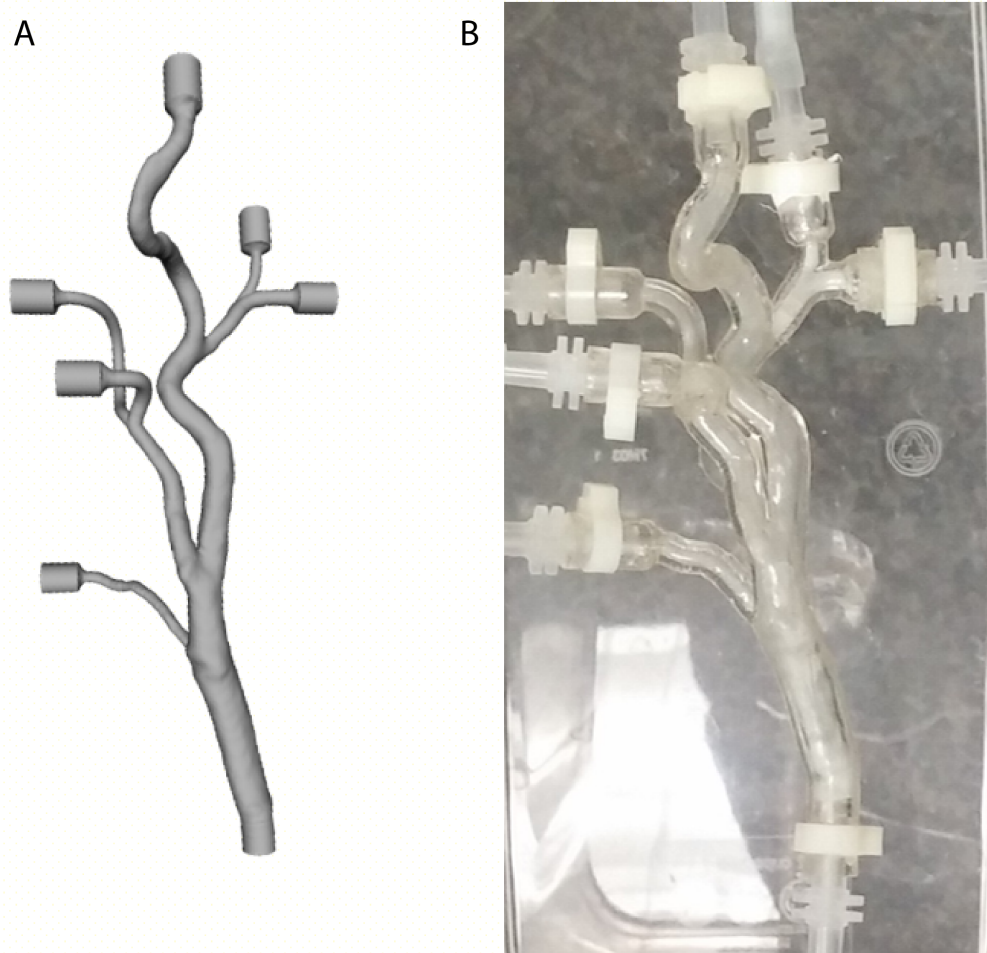


FIGURE 2.3. Fantôme artériel hépatique basé sur une image d'angiographie 3D de modèle porcin. (A) Surface 3D pré-impression, incluant les embouts permettant une connexion étanche. (B) Fantôme post-impression plongé dans un bassin d'eau (vide) dont chaque embout est connecté à un tube d'entrée (bas de l'image) et à six tubes de sortie.

Initialement, le fantôme a été rempli d'eau, puis l'entrée a été connectée à un injecteur automatique contenant de l'eau dans la première seringue et un agent de contraste dans la seconde. Les six sorties du fantôme étaient connectées à des tubes dont les extrémités distales étaient posées sur des tubes gradués permettant de recueillir le liquide injecté dans le fantôme.

Au début de l'expérience, une image 3D du fantôme a été acquise. Pour ce faire, de l'agent de contraste dilué à 50% (vol/vol) avec une solution saline a été injecté dans le fantôme et une image de **TDM** a été acquise. Ensuite, des mesures de débit ont été effectuées à différents débits d'injection d'agent de contraste entre 0.25 et 1.0 mL/s. Simultanément, des images

d'ASD 2D ciné ont été acquises à 30 im/s durant 20 à 40 secondes, selon le temps requis pour remplir le fantôme d'agent de contraste. Entre chaque acquisition, le fantôme était rincé par injection d'eau.

## 2.5. MESURE DE DÉBIT PAR ANALYSE NUMÉRIQUE D'IMAGES ASD

La méthode de mesure du profil de débit artériel présentée est basée sur une procédure combinant des représentations géométriques 2D et 3D des artères, nommées lignes de centre, et une image d'ASD planaire ciné.

La procédure, schématisée à la Figure 2.4, peut être décrite comme étant semi-intégrée puisqu'un modèle 3D des artères hépatiques est généré à partir d'une image de TDM en phase artérielle et des lignes de centre sont extraites préalablement à la procédure. Celle-ci consiste en trois étapes : premièrement, une extraction automatique des lignes de centre 2D à partir de l'image artérielle d'ASD ciné est effectuée. Ensuite, les lignes de centre 3D sont projetées sur le plan et recalées avec les lignes de centre 2D. Finalement, le front du bolus d'agent de contraste injecté, dont la progression est visible sur les images d'ASD ciné, est suivi automatiquement, ce qui permet de mesurer une vitesse dans chaque branche. Ces étapes sont détaillées une à une dans cette section dans le contexte de la procédure de chimioembolisation simulée *in vitro*.

### 2.5.1. Segmentation et extraction des lignes de centre

La segmentation des artères et l'extraction des lignes de centre à partir d'images préopératoires 3D a été effectuée sur une image d'ASD préalablement à l'intervention simulée en utilisant le logiciel ITK-SNAP [32] et la librairie Vascular modeling toolkit (vmtk) [33].

Dans la procédure proposée, la segmentation et le maillage sont préalablement effectués interactivement par la méthode des contours actifs sous ITK-SNAP. Ensuite, les branches de ligne de centre, correspondant aux branches vasculaires entre deux jonctions consécutives, ont été isolées du réseau. Les lignes de centre ont été exportées sous forme de matrices contenant les coordonnées spatiales et les rayons estimés aux points de contrôle le long des branches, séparés de 1 mm.

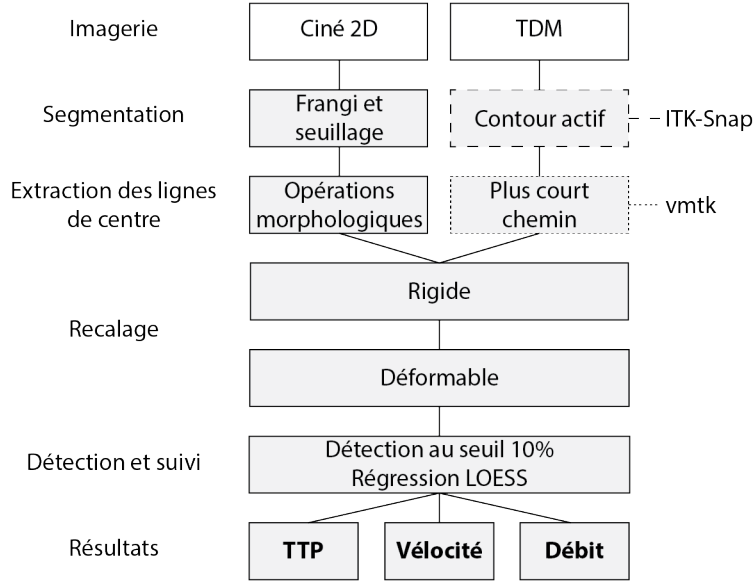


FIGURE 2.4. Schéma de la méthode de mesure de débit  $ASD_q$ .

La segmentation 2D des artères a été effectuée sous Matlab (Mathworks, Natick, USA) sur une **projection du maximum d'intensité (PMI)** produite à partir des images d' $ASD$  ciné. Deux propriétés des images segmentées étaient critiques : premièrement, la topologie des modèles de vaisseaux dérivés de l'image 2D devait correspondre à celle des vaisseaux 3D projetés mathématiquement sur le plan. Cela signifie entre autres que tous les vaisseaux à considérer devaient être présents sur l'image segmentée 2D et qu'aucuns vaisseaux disjoints ne devaient être en contact entre eux sur l'image 2D. Le seuillage de l'intensité est une méthode communément utilisée sur les image d' $ASD$ , mais lorsque deux vaisseaux disjoints apparaissent proches l'un de l'autre sur l'image, l'utilisation d'un seuil suffisamment restrictif pour séparer les pixels des vaisseaux en question peut mener à une erreur de préservation de la topologie du réseau vasculaire en d'autres points. Une méthode additionnelle, inspirée par la méthode de Frangi de *vesselness* [34] a été utilisée en combinaison avec le seuillage des niveaux de gris pour corriger cette limitation en cartographiant la concavité locale de l'image. Ainsi, les pixels de concavité élevée tendent à correspondre aux contours de vaisseaux, ce qui permet d'éliminer les zones de contact entre deux vaisseaux.

Les méthodes de seuillage de niveau de gris et des niveaux de concavité utilisent la même image d'entrée : une **PMI** lissée par filtre Gaussien d'écart-type de deux pixels. Premièrement,



une image binarisée  $\mathbf{T}$  a été générée par seuillage des niveaux de gris en utilisant la méthode d'Otsu [35], visant à séparer l'image en deux classes distincte en se basant sur l'histogramme des intensités. L'arrière-plan est représenté par la classe sombre et les vaisseaux, par la classe claire. Ensuite, la cartographie de la concavité des niveaux de gris de l'image, inspirée par la méthode de Frangi, a été indépendamment effectuée sur la **PMI** de l'image d'**ASD**. La méthode de Frangi est basée sur le calcul des dérivées secondes de l'intensité de l'image à chaque pixel, pouvant être exprimé par la matrice Hessienne. La matrice Hessienne des intensités à chaque pixel est calculée par l'équation suivante :

$$H(x,y) = \begin{bmatrix} \frac{\partial^2 I_{\text{ASD}}(x,y)}{\partial x^2} & \frac{\partial^2 I_{\text{ASD}}(x,y)}{\partial x \partial y} \\ \frac{\partial^2 I_{\text{ASD}}(x,y)}{\partial y \partial x} & \frac{\partial^2 I_{\text{ASD}}(x,y)}{\partial y^2} \end{bmatrix} \quad (2.5.1)$$

La matrix Hessienne est ensuite diagonalisée à chaque pixel, et ses valeurs propres sont extraites et nommées  $\lambda_1(x,y)$  et  $\lambda_2(x,y)$  telles que  $|\lambda_1(x,y)| \geq |\lambda_2(x,y)|$ . Les valeurs propres peuvent être interprétées comme étant les dérivées secondes des niveaux de gris de l'image le long des directions perpendiculaires qui maximisent  $|\lambda_1(x,y)|$ . Les pixels sont attribués à trois classes selon les valeurs de  $\lambda_1(x,y)$  et  $\lambda_2(x,y)$  :

1. À l'intérieur d'un vaisseau,  $\lambda_1(x,y)$  est censé être négatif, tandis que  $\lambda_2(x,y) \approx 0$ . L'image à ce point peut être décrite comme étant localement convexe au niveau  $\lambda_1(x,y)$ .
2. À l'interface d'un vaisseau et de l'arrière-plan,  $\lambda_1(x,y)$  est censé être positif, tandis que  $\lambda_2(x,y) \approx 0$ . L'image à ce point peut être décrite comme étant localement concave au niveau  $\lambda_1(x,y)$ .
3. Dans l'arrière-plan, aucune variation significative des niveaux de gris de l'image n'est attendue. Conséquemment,  $\lambda_1(x,y) \approx 0$  et  $\lambda_2(x,y) \approx 0$ . L'image à ce point ne peut être décrite comme étant convexe ou concave.

Cette méthode vise à identifier l'interface entre le vaisseau et l'arrière-plan. Afin de quantifier la probabilité qu'un pixel appartienne à une interface, une mesure, nommée concavité d'intensité (CI), a été définie par  $CI(x,y) = \max(\lambda_1(x,y), 0)$ . En d'autres mots, CI est une

mesure de la concavité de l'image à chaque pixel telle que CI est nulle aux pixels où l'image n'est pas concave. Un seuillage par la méthode d'Otsu a été appliqué à nouveau sur la carte CI afin de séparer la classe concave de l'image ( $IC(x,y) \geq \lambda_{\text{seuil}}$ ), associée aux bordures des vaisseaux, de la classe non-concave ( $IC(x,y) < \lambda_{\text{seuil}}$ ), associée à l'arrière-plan et à l'intérieur des vaisseaux. L'image segmentée résultante est nommée **F**. Après que les images segmentées aient été obtenues à partir du seuillage des intensités et des concavités, l'image segmentée finale, notée **M**, a été obtenue par la soustraction de **F** à **T**.

Ensuite, les lignes de centre des vaisseaux ont été obtenues par squelettisation de l'image segmentée. Puis, afin d'isoler les segments artériels de l'image, les extrémités et les jonctions ont dû être automatiquement localisées. Les extrémités ont été définies comme étant tous les pixels avec un seul voisin et les jonctions comme étant tous les pixels ayant plus de deux voisins. Dans certains cas, comme lorsque deux artères se superposent, deux jonctions sont localisées par erreur à des pixels adjacents. Afin de résoudre ce problème, les jonctions adjacentes détectées ont été fusionnées. Puis, pour isoler chaque segment, les pixels dans le voisinage de 8 pixels de chaque jonction ont été éliminés du squelette, laissant autant d'îlots que de segments artériels. Les pixels formant chaque îlot ont été pris comme ligne de centre pour le segment artériel correspondant. Les segments correspondant à la même branche artérielle selon le modèle 3D et qui ont été séparés par l'intersection d'un autre segment ont été fusionnés automatiquement : les jonctions séparant plus de trois segments ont été considérés comme des points d'intersection et les segments adjacents ont été reconnectés en se basant sur la direction moyenne des segments dans le voisinage de l'intersection. Le résultat final est un ensemble de lignes de centre 2D correspondant aux segments apparaissant sur l'image d'**ASD**.

### 2.5.2. Recalage 2D-3D

Dans la procédure actuelle, deux étapes de recalage sont effectuées séquentiellement : une étape de recalage rigide pour l'alignement global, suivi d'une étape de recalage déformable pour compenser pour la déformation des vaisseaux entre l'acquisition de l'image 2D ciné et de l'image 3D.

Le recalage rigide a été effectué de la manière suivante : avant le recalage, les correspondances de branches entre les lignes de centre 2D et 3D doivent être définies par l'utilisateur. Les correspondances de jonctions entre les lignes de centre 2D et 3D, inférées automatiquement depuis les correspondances de branches, ont été utilisées pour effectuer le recalage 2D-3D rigide : les jonctions des lignes de centre 2D ont été utilisées comme fiduciels cibles, tandis que les jonctions des lignes de centre 3D projetées ont été utilisées comme fiduciels sources.

La méthode de recalage choisie vise à minimiser l'**erreur de localisation des fiduciels (ELF)**, définie comme la distance quadratique moyenne entre les fiduciels cibles et les fiduciels sources post-recalage. Une méthode d'optimisation par descente de gradient a été choisie pour minimiser la fonction suivante :

$$E(\phi) = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \|f(T(\phi, s_i)) - t_i\|^2} \quad (2.5.2)$$

où  $\{s_i\}$  est l'ensemble des fiduciels sources,  $\{t_i\}$  est l'ensemble des fiduciels cibles,  $f(X_i)$  est la fonction de projection et  $T(\phi, \mathbf{X})$  est la fonction de transformation rigide appliquée sur un vecteur  $\mathbf{X}$  avec, comme paramètres,  $\phi = (\tau_x, \tau_y, \tau_z, \theta_1, \theta_2, \theta_3)$ .

Puisque le but de la translation et de la rotation 3D du réseau de ligne de centre est de minimiser l'**ELF**,  $E(\phi)$  peut être considérée comme une fonction des paramètres de transformation, ce qui en fait une fonction  $\mathbb{R}^6 \rightarrow \mathbb{R}$ . La fonction de coût a été minimisée en utilisant un optimiseur en combinaison avec des conditions limites simples :  $\tau_x, \tau_y \in [-100, 100]$ ,  $\tau_z \in [-200, 200]$ ,  $\theta_1, \theta_2, \theta_3 \in [-\pi/2, \pi/2]$ . Le gradient de  $E(\phi)$  en fonction des paramètres de transformation, utilisé comme entrée additionnelle pour augmenter la robustesse et la rapidité de convergence, est calculé analytiquement et validé numériquement :

$$\nabla E = \frac{1}{En} \sum_{i=1}^n (f(T(s_i)) - t_i) \cdot J_{f,i} \cdot [J_{\text{Transl.},i}, J_{\text{Rot.},i}] \quad (2.5.3)$$

où  $J_{f,i}$ ,  $J_{\text{Transl.},i}$  et  $J_{\text{Rot.},i}$  sont les matrices Jacobiennes de la fonction de projection  $f$  et des matrices de translation et de rotation selon leur définition habituelle.

Après que les paramètres minimisant  $E(\phi)$  entre les bifurcations des lignes de centre 2D et des lignes de centre 3D projetées aient été calculés, la transformation a été appliquée sur le réseau de lignes de centre 3D. Le résultat est présenté à la Figure 2.5 A.

Ensuite, chaque branche a été déformée élastiquement par la méthode proposée par Groher et al. [36], qui vise à minimiser la distance entre les points de contrôle correspondants des vaisseaux 2D et 3D correspondants tout en préservant la longueur des vaisseaux et en pénalisant les déformations spatiales. La correspondance entre les points de contrôles de segments correspondants a été établie en se basant sur une version permissive de la méthode *iterative closest point* [37]. Une fonction de coût à minimiser est définie en tant qu'une fonction de déplacement point-par-point de la ligne de centre 3D. La fonction, composée de trois termes, est donnée par l'équation suivante :

$$\varepsilon(\varphi) = D(\varphi) + \alpha S_L(\varphi) + \beta S_S(\varphi). \quad (2.5.4)$$

où  $\varphi$ , la transformation de ligne de centre point-par-point, est une matrice  $3 \times n$  et  $n$  est le nombre de points de contrôle qui composent la ligne de centre 3D en excluant les extrémités.  $\varepsilon(\varphi)$  est donc une fonction  $\mathbb{R}^{3 \times n} \rightarrow \mathbb{R}$ .

Les coefficients  $\alpha$  et  $\beta$  sont déterminés de manière empirique par l'utilisateur selon la situation. Le terme de distance,  $D$ , le terme de longueur,  $S_L$  et le terme de régularisation de la diffusion,  $S_S$ , sont donnés par les équations suivantes :

$$D(\varphi) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \|\mathbf{x}_i - f(\mathbf{X}_i + \varphi_i)\|^2 \quad (2.5.5)$$

$$S_L(\varphi) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left| \frac{d_i^-(\mathbf{0}) - d_i^-(\varphi)}{d_i^-(\mathbf{0})} \right|^2 + \left| \frac{d_i^+(\mathbf{0}) - d_i^+(\varphi)}{d_i^+(\mathbf{0})} \right|^2 \quad (2.5.6)$$

$$S_S(\varphi) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^3 \left\| \nabla \varphi_{\text{TPS}}^{(x_j)}(\mathbf{X}_i) \right\|^2 \quad (2.5.7)$$

où  $d_i^-(\varphi)$  [ $d_i^+(\varphi)$ ] est la distance entre le point de contrôle  $i$  et le point précédent [suivant] pour un déplacement  $\varphi$ ,  $\mathbf{0}$  est le vecteur de déplacement nul,  $\nabla = \left( \frac{\partial}{\partial x_1}, \frac{\partial}{\partial x_2}, \frac{\partial}{\partial x_3} \right)$  est l'opérateur de

gradient dans l'espace 3D et  $\varphi_{\text{TPS}}(\mathbf{X})$  est le déplacement d'une spline à plan mince (*thin-plane spline* en anglais) à tout point de l'espace  $\mathbf{X}$  de paramètres tels que  $\varphi_{\text{TPS}}(\mathbf{X}_i) = \mathbf{X}_i + \varphi_i$  pour des points de contrôle  $\mathbf{X}_i$ .  $\nabla \varphi_{\text{TPS}}^{(x_j)}(\mathbf{X}_i)$  est le gradient de la  $j^e$  composante spatiale (parmi les trois dimensions de l'espace) de la fonction de déplacement de la spline à plan mince au point de contrôle  $\mathbf{X}_i$ . Le résultat est présenté à la Figure 2.5 B.

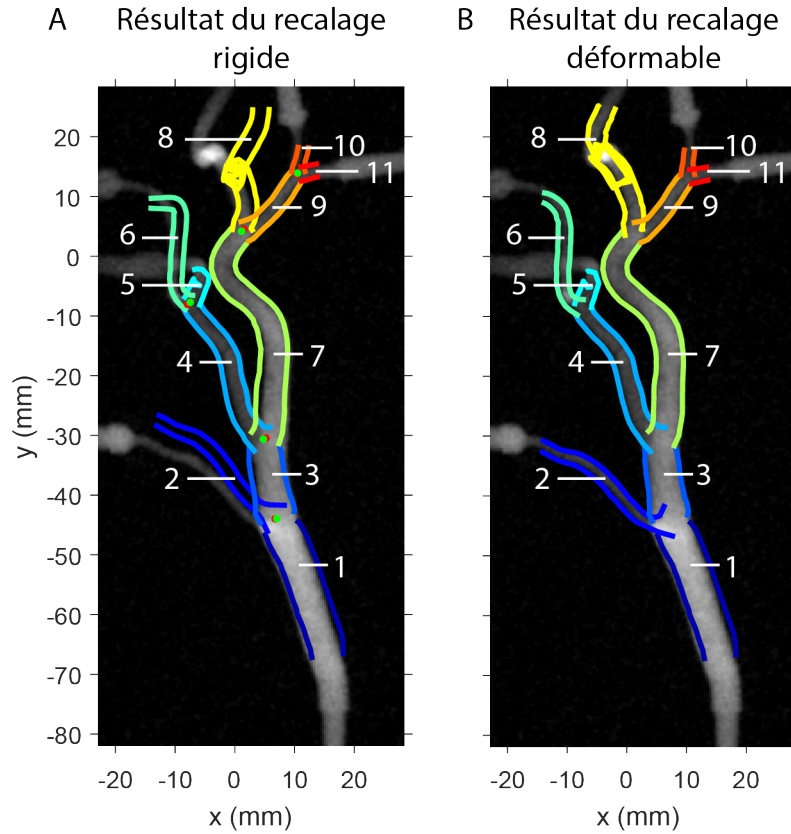


FIGURE 2.5. Résultat des deux étapes de recalage ou les contours de chaque segment du modèle 3D projeté, numérotés en blanc, sont superposés à l'image d'angiographie 2D. (A) Résultat de l'étape de recalage rigide. Les fiduciels cibles sont représentés par des points rouges et la projection des fiduciels sources sont représentés par des points verts. (B) Résultat de l'étape de recalage déformable. Les points de contrôle sources et cibles utilisés pour le recalage déformable ne sont pas représentés par soucis de clarté.

La méthode de recalage artériel 2D-3D mène à un résultat visuellement satisfaisant : toutes les représentations de vaisseaux 3D non-terminaux, c'est-à-dire bornés proximement et distalement par une jonction, coïncident avec les vaisseaux correspondant sur l'image 2D. De plus, les lignes de centre 3D conservent une conformation spatiale réaliste, et ce,

même dans la dimension colinéaire à l'axe de projection (non-représenté à la Figure 2.5). Finalement, le temps d'exécution de l'opération de recalage est de l'ordre d'une minute, ce qui est compatible avec une utilisation péri-opératoire. Toutefois, les vaisseaux terminaux ou qui comportent une composante importante dans l'axe de projection sont recalés de manière irréaliste. Des améliorations restent donc à être apportées pour le recalage de vaisseaux terminaux. Étant donné que les critères de succès de l'étape de recalage sont subjectifs, les résultats de suivi d'agent de contraste et de débit sont utilisés en pratique pour valider le recalage.

### 2.5.3. Détermination de l'arrivée de l'agent de contraste

La méthode de mesure de débit se base sur le suivi du front d'agent de contraste, qui consiste à comparer le temps d'arrivée d'un bolus d'agent de contraste à différentes positions le long des artères en utilisant un critère donné.

Dans l'implémentation proposée du suivi d'agent de contraste, une approche d'extraction de sous-segments de l'artère est utilisée. Premièrement, les points 3D d'un segment sont interpolés tels que les points résultants, nommés points de contrôle, sont disposés dans l'espace 3D le long de l'artère originale et équidistants avec espacement inférieur à  $\Delta X$ , donné par l'équation suivante :

$$\Delta X = \Delta x(DSD - \max(Z))/DSD, \quad (2.5.8)$$

où  $\Delta x$  est la taille de pixel de l'image d'ASD,  $\max(Z)$  est la coordonnée axiale maximale parmi tous les points de contrôle 3D pour ce segment et DSD est la distance source-détecteur de l'appareil. La ligne de centre interpolée résultante est ensuite projetée sur le segment correspondant dans l'image d'ASD en utilisant le recalage déformable décrit précédemment pour établir la correspondance entre le modèle 3D sur l'image d'ASD 2D. À ce point-ci, les données sont échantillonnées depuis l'image d'ASD à l'emplacement des points interpolés. À chaque point, une CTD a été générée par le moyennage de l'intensité des pixels sur la largeur du segment en fonction du temps, prenant ainsi en compte la densité de l'image sur la largeur du segment. À partir de chaque CTD, un temps d'arrivée du bolus peut être

déterminé en utilisant un critère défini ici comme le temps auquel le pixel atteint 50% de l'intensité maximale, dénoté  $T_{50\%,i}$ . Un ensemble de temps d'arrivée  $\{T_{50\%,i}\}$  est obtenu à tous les points de contrôle 3D.

Un graphique de  $\{T_{50\%,i}\}$  est tracé en fonction de la distance cumulative  $\{l_i\}$  entre le point de contrôle  $i$  et l'origine du segment. Deux modèles de régression ont été utilisés : une fonction linéaire et une fonction quadratique dont l'extremum est contraint à être situé à l'extérieur du domaine des données (afin de garantir la monotonie). Le modèle dont l'erreur quadratique moyenne avec les données était la plus faible était sélectionné. La vitesse par partie a été calculée grâce à l'équation suivante :

$$v_i = \left( \frac{dT_{50\%,i}}{dl} \right)^{-1} \quad (2.5.9)$$

Finalement, le débit par partie a été calculé en utilisant l'équation suivante :

$$f_i = \pi v_i r_i^2 \quad (2.5.10)$$

où  $r_i$  est le rayon de la ligne de centre dans l'espace 3D au point  $i$  déterminé à partir des artère 3D segmentées.

#### 2.5.4. Débits mesurés

La méthode de suivi d'agent de contraste est utilisée pour mesurer le débit moyen dans le fantôme sous une injection de 0.25 mL/s (15 mL/min). Les résultats de l'analyse sont présentés au tableau 2. I. Les débits mesurés sont la référence. Les débits mesurés dans les artère non-terminales ont été déduits par le principe de la conservation de la masse, par lequel la somme des débit des segments distaux à une jonction est égale au débit du segment proximal à celle-ci.

La moyenne des erreurs sur le débit calculé est de  $-3.9\% \pm 40\%$  et l'erreur moyenne quadratique est de 34.1%. Ces résultats excluent les segments 5, 6, 10 et 11 sur la base de deux critères : soit ils mesurent moins de 1 cm, soit ils comportent une superposition dans le plan de projection avec un autre vaisseau. Ces occurrences permettent d'identifier les

TABLEAU 2. I. Résultats de mesure de débit par ASDq.

Segment	Longueur (mm)	Débit calculé (mL/min)	Débit mesuré (mL/min)	% différence
1	20.7	8.9	16.3	-45.20%
2	22.6	2.6	2.7	-4.76%
3	11.2	6.8	13.6	-49.67%
4	21.1	7.8	5.2	50.53%
5*	8.3	0.6	2.7	-76.65%
6*	23.2	3.4	2.8	23.28%
7	31.0	9.4	8.4	12.11%
8	38.5	3.4	2.7	25.59%
9	10.6	4.8	5.7	-15.99%
10*	5.1	0.3	3	-90.24%
11*	4.3	0.7	2.7	-72.53%

\*Segments exclus des calculs de moyenne

limitations de la méthode : la méthode de suivi d'agent de contraste, dans sa forme actuelle et pour les conditions expérimentales utilisées, nécessite qu'un segment mesure au moins 1 cm. De plus, la gestion des superpositions inter-segment est déficiente. De manière générale, l'erreur est relativement grande. L'une des sources d'erreur possibles de la méthode dans sa forme actuelle est la supposition que le débit artériel est uniforme dans la section de coupe des artères. Afin améliorer la fidélité des mesures, il est envisageable d'utiliser plutôt l'hypothèse d'un débit parabolique.

L'objectif de cette section était de développer une méthode de caractérisation du profil d'écoulement artériel en angiographie rayons X pour le développement d'un modèle prédictif de l'évolution du profil de débit artériel suite à l'embolisation. Une nouvelle méthode combinant le suivi d'agent de contraste et le recalage déformable a été développée pour effectuer, pour la première fois, une mesure du profil de débit artériel abdominal. Toutefois, la méthode nécessite davantage d'ajustement et l'implémentation d'une méthode de modélisation fluide plus fidèle à la réalité.

## 2.6. IMPLICATION DES RÉSULTATS POUR LA NRM

Les méthodes de mesure de la rhéologie artérielle disponibles ont été utilisées pour mesurer la vitesse artérielle moyenne ainsi que la variation systolique-diastolique dans l'artère



hépatique propre de modèles porcins. En raison de sa facilité d'utilisation et de son exactitude satisfaisante, la méthode d'IRM-CP a été choisie pour évaluer l'efficacité d'utiliser un cathéter ballon combiné à une injection de 0.5 mL/s et 1.0 mL/s pour diminuer la vélocité artérielle moyenne et la variation systolique-diastolique dans l'artère hépatique propre. Le débit moyen et la variation systolique-diastolique sont réduits avec succès tel que démontré par les données présentées au Chapitre 5. Cela permet d'effectuer la NRM puisque la prédiction du débit est essentielle pour la synchronisation des gradients. De plus, un débit faible est plus robuste à l'erreur de délais d'activation des gradients en raison de l'augmentation du temps de transit entre les bifurcations consécutives. Les conditions de débit artériel obtenues par cette méthode sont reproduites dans le fantôme utilisé pour l'expérience de NRM afin de démontrer *in vitro* la faisabilité de la méthode en conditions d'écoulement atteignables *in vivo*, quel que soit le niveau d'embolisation.

La méthode de caractérisation du profil de débit artériel par ASDq visait à permettre d'étudier en détail l'évolution de la distribution des débits artériels selon le niveau d'embolisation pour permettre la planification de traitement en NRM. Lorsque la méthode sera au point, la connaissance du profil de débit artériel permettra une prédiction plus précise des délais à appliquer entre chaque gradient et de son évolution en fonction du niveau d'embolisation.



## Chapitre 3

---

# NAVIGATION PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE EN CONTEXTE PHYSIOLOGIQUEMENT RÉALISTE

L’actuation magnétique d’agents thérapeutiques désigne la manière par laquelle un agent thérapeutique est contrôlé par une force magnétique dans le corps d’un patient pour traiter une condition pathologique. Le concept a été utilisé avec succès, par exemple, pour la navigation de capsules gastro-intestinales de taille millimétrique [38]. Plusieurs auteurs postulent qu’il est possible d’étendre la navigation magnétique à la livraison intravasculaire d’agent thérapeutiques à un site spécifique [39, 40, 41, 42]. En effet, la biodistribution de traitements tels que la chimiothérapie utilisée pour traiter des tumeurs néoplasiques localisées est peu optimale : l’agent thérapeutique est distribué uniformément dans toutes les parties du corps, causant de la toxicité aux tissus sains et limitant ainsi la dose pouvant être administrée. La conception d’un système de livraison d’agent thérapeutique par actuation magnétique représente une avenue prometteuse pour le traitement de divers types de cancers, mais contient de nombreux nouveaux défis : d’une part, le vecteur thérapeutique doit être miniaturisé à un niveau micrométrique ou nanométrique pour atteindre des cibles microvasculaire et interstitielle. D’autre part, le vecteur thérapeutique doit être contrôlé avec une précision inégalee en raison de l’écoulement artériel et de la géométrie en arborescence du système vasculaire.

Le concept proposé de navigation par résonance magnétique consiste en une procédure minimalement invasive en **IRM** par laquelle un un agrégat de microbilles magnétiques est

injecté via une chambre d’injection implantée dont l’embout est positionné dans l’artère hépatique propre d’un patient atteint d’au moins une tumeur hépatique non-résectable. L’agrégat de microbilles est ensuite dirigé à l’intérieur du système artériel hépatique jusqu’au segment ciblé par l’activation contrôlée des gradients de champ magnétique de l’appareil d’IRM.

Ce chapitre discute des plus récentes avancées pour la NRM visant à atteindre l’objectif, qui est de concevoir une expérience permettant de démontrer, en considération des paramètres physiologiques étudiés *in vivo* au Chapitre 2, la faisabilité de la NRM en conditions cliniques. Dans la Section 3.1, la théorie ainsi que les études préliminaires sont présentées. Dans la Section 3.2, la méthode expérimentale est présentée.

### 3.1. THÉORIE ET ÉTUDES PRÉLIMINAIRES DE LA NRM

Les nombreux défis techniques constituent une barrière à la translation clinique du concept de NRM. Toutefois, une caractérisation précise des contraintes en jeu permet d’informer les développements technologiques menant à la translation clinique. Dans un premier temps, les principes physiques sous-jacents à l’actuation magnétique d’agents thérapeutiques sont décrits. Ensuite, les études préliminaires de la NRM sont passées en revue.

#### 3.1.1. Principes physiques

La navigation d’agents thérapeutiques dans des vaisseaux sanguins par actuation magnétique repose principalement sur quatre lois physiques distinctes : la magnétisation d’un corps ferromagnétique par un champ magnétique, l’action d’un champ magnétique sur un dipôle magnétique, la gravité et la force de trainée sur un corps dans un fluide visqueux.

Premièrement, on distingue trois types de matériaux selon leur réaction à un champ magnétique externe : paramagnétique, qui produit un champ magnétique dans le même sens que le champ externe ; diamagnétique, qui produit un champ magnétique opposé au champ externe et ferromagnétique, qui produit un champ magnétique dans le même sens que le champ externe et qui possède la propriété de rémanence, c’est-à-dire dans lequel un champ magnétique interne subsiste après le retrait du champ magnétique externe. Les types de magnétisme sont illustrés à la Figure 3.1. Le choix du matériau optimal pour la NRM doit

respecter deux exigences : la plus importante est que la magnétisation de saturation doit être la plus élevée possible pour permettre d'induire une force suffisante. De plus, la magnétisation rémanente doit être faible pour permettre à l'agrégat de se désagréger une fois le patient sorti de l'IRM. Bien qu'un matériau paramagnétique ne possède pas de magnétisation rémanente, sa magnétisation de saturation est faible. Les matériaux ferromagnétiques, pour leur part, possèdent une magnétisation de saturation plus élevée.

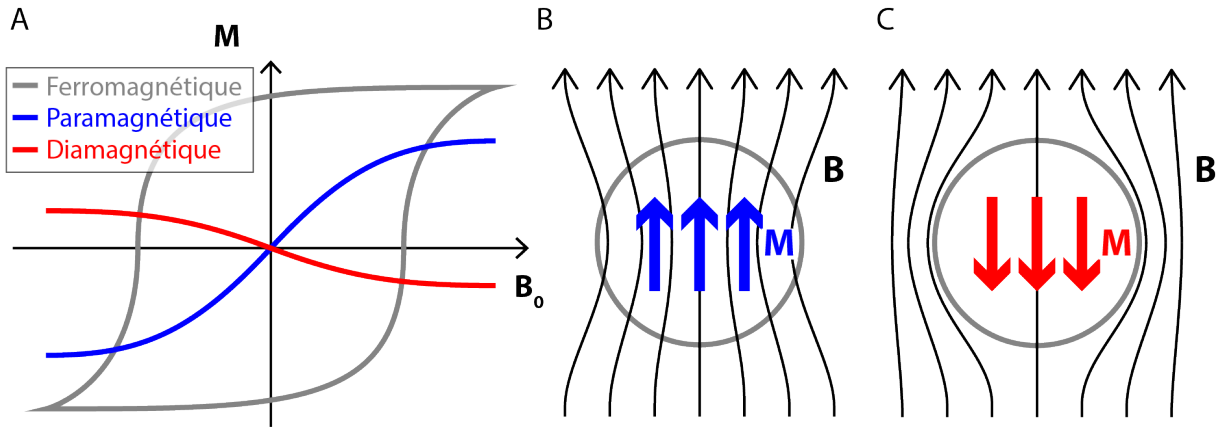


FIGURE 3.1. Schéma représentant les différentes réactions d'un matériau à l'application d'un champ magnétique externe. (A) Magnétisation **M** en fonction du champ magnétique externe **B<sub>0</sub>** pour des matériaux ferromagnétique, paramagnétique et diamagnétique. Les lignes du champ magnétique net sont représentées pour des matériaux (B) paramagnétique et (C) diamagnétique.

Deuxièmement, un champ magnétique externe **B** peut appliquer une force **F** ou un moment de force **N** sur un dipôle magnétique **μ**. Selon les équations de Maxwell, la force appliquée sur un corps tend à minimiser l'énergie emmagasinée dans le champ magnétique. La force et le moment de force sont donnés par les équations suivantes :

$$\mathbf{F}_{\text{mag}} = -\nabla U = \nabla (\boldsymbol{\mu} \cdot \mathbf{B}) = \boldsymbol{\mu} \nabla B \quad (3.1.1)$$

$$\mathbf{N}_{\text{mag}} = -\frac{\partial U}{\partial \theta} \hat{\mathbf{k}} = -\boldsymbol{\mu} \times \mathbf{B} \quad (3.1.2)$$

Un dipôle peut donc subir une force de translation dans la même direction que le gradient magnétique  $\nabla B$  ainsi qu'un moment de force qui tend à faire s'aligner **μ** et **B**. La force de translation exercée par le gradient sur le dipôle magnétique est proportionnelle à la magnitude

du gradient ainsi qu'au moment magnétique du dipôle. Ces phénomènes sont représentés graphiquement à la Figure 3.2. Dans le contexte de la NRM, la situation où aucun gradient n'est appliqué correspond à la Figure 3.2 A : l'agrégat subit une force nette nulle. Lorsqu'un gradient magnétique est appliqué, l'agrégat subit une force nette non-nulle dans la même direction que le gradient, ce qui correspond à la Figure 3.2 B. De plus, lorsqu'un agrégat est injecté dans un champ magnétique à un angle différent de  $0^\circ$ , l'agrégat tend à s'aligner avec le champ magnétique, ce qui correspond à la Figure 3.2 C.

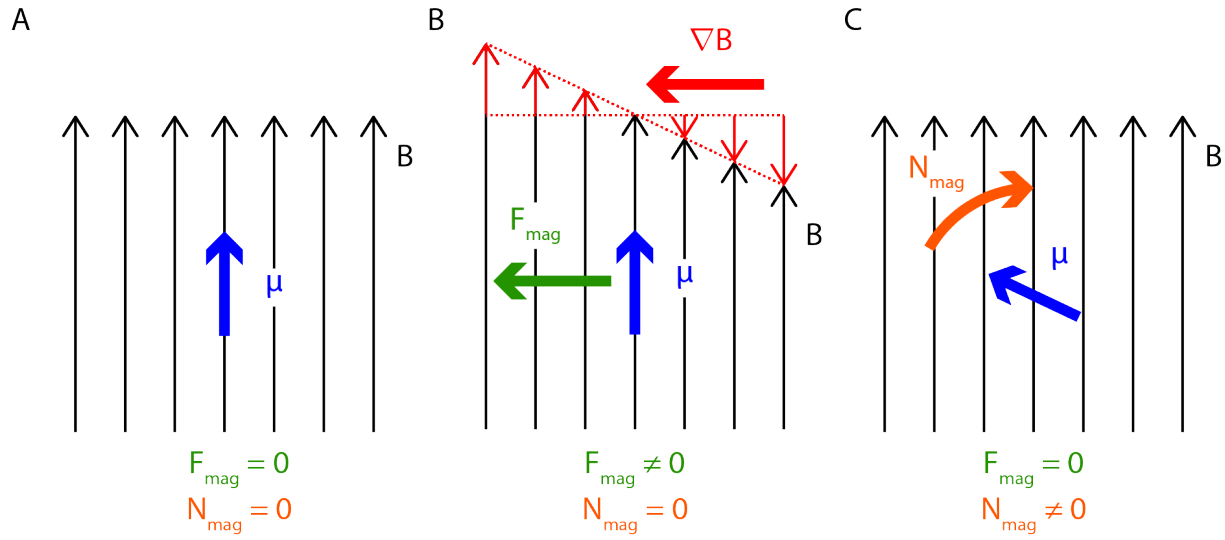


FIGURE 3.2. Schéma représentant l'effet d'un champ magnétique sur moment magnétique  $\mu$ . Différentes situations sont représentées. (A) Un moment magnétique aligné avec un champ magnétique constant subit une force et un moment de force nul. (B) Un moment magnétique plongé dans un gradient de champ magnétique subit une force magnétique dans la même direction que le gradient. (C) Un moment magnétique non-aligné avec un champ magnétique constant subit un moment de force qui tend à l'aligner avec le champ.

Troisièmement, la gravité applique une force significative sur tout matériau possédant une masse  $m$ . Pour une particule de volume  $V_{\text{part}}$  composé de différents matériaux de densités  $\rho_1$  et  $\rho_2$  à proportions de  $p_1$  et  $p_2$ , la force est donnée par l'équation suivante :

$$\mathbf{F}_{\text{grav}} = -V_{\text{part}} (p_1 \rho_1 + p_2 \rho_2) g \hat{\mathbf{k}} = -mg \hat{\mathbf{k}}. \quad (3.1.3)$$

Finalement, le dipôle magnétique subira la force de frottement induite par le déplacement dans un fluide visqueux. En conditions d'écoulement laminaire, la loi de Stokes donne la force

de frottement exercée sur une sphère de rayon  $r$  dans un fluide de viscosité  $\eta$  :

$$\mathbf{F}_{\text{res}} = -6\pi\eta r\mathbf{v} \quad (3.1.4)$$

Afin de caractériser les limitations physiques de la **NRM**, un modèle représentant un agrégat en transit dans une artère et sujet aux forces présentées précédemment est conçu. La Section 5.3 décrit ce modèle.

### 3.1.2. Preuves de concept de navigation vasculaire in vivo

L'actuation magnétique fait l'objet de recherches depuis plusieurs années avec l'objectif de combiner la haute spécificité de la **CETA**, le caractère minimalement invasif des chambres à injection implantables, et l'élution médicamenteuse lente des microbilles. La **NRM** a été proposée comme une méthode pour diriger des microbilles magnétiques à l'aide d'un appareil d'**IRM** clinique. Deux avantages du concept sont qu'il exploite la grande disponibilité des appareils d'**IRM** dans les hôpitaux et qu'il permet d'évaluer le niveau d'embolisation atteint par le traitement grâce à la capacité d'imagerie. L'actuation magnétique a été utilisée avec succès pour diriger une bille magnétique millimétrique dans l'artère d'un porc vivant [40], dans un système à une bifurcation *in vitro* [43], dans les artères hépatiques gauche et droite de modèles de lapins [44], dans un système multi-bifurcation *in vitro* [45] et avec synchronisation avec la fonctionnalité d'imagerie de l'**IRM in vitro** [46]. La limitation technologique principale de la plupart de ces études est l'utilisation de billes millimétriques, qui possèdent un plus fort moment magnétique et permettent donc d'exercer une plus grande force magnétique, mais qui ne sont pas utilisables pour l'embolisation hépatique en raison de leur taille supérieure à celle des artères ciblées. De plus, des bobines de gradients insérées sont utilisées, qui sont plus puissantes que les bobines de gradients de l'appareil d'**IRM** et qui permettent donc d'exercer une plus grande force magnétique, mais qui sont inutilisables cliniquement en raison de leur diamètre interne restreint. Ces études manquent aussi de réalisme anatomique et physiologique : elles sont soit effectuées dans des artères sans bifurcation [40], dans de petits modèles animaux [44] ou *in vitro* dans des canaux non tubulaires avec un débit lent et

constant [43, 45, 46]. De plus, certaines sont effectuées avec des billes de taille micrométrique formant des agrégats polydisperses relâchés continuellement [43, 44], ce qui est incompatible avec la navigation multi-bifurcation par séquence de gradient.

La recherche présentée dans ce mémoire vise à utiliser les gradients de série de l'appareil d'IRM pour diriger des agrégats de microbilles de taille contrôlable à travers un modèle *in vitro* réaliste d'artères hépatiques. Par cette méthode, des agrégats seraient injectés individuellement à travers un cathéter dans l'artère hépatique propre, entraînés par l'écoulement sanguin le long de l'artère, et dirigés par la force magnétique dans les artères distales ciblées.

## 3.2. EXPÉRIENCE DE NAVIGATION IN VITRO

En considération des résultats de la caractérisation hémorhéologique décrite au Chapitre 2, des études préliminaires de la NRM ainsi que du modèle théorique développé discutés à la Section 5.3, une expérience de NRM est développée pour démontrer la faisabilité du concept en condition physiologiquement et technologiquement réalistes. Dans la présente section, la conception d'un fantôme artériel porcin simplifié, la programmation de la séquence NRM et le montage expérimental sont décrits.

### 3.2.1. Conception d'un fantôme artériel porcin simplifié

Afin d'effectuer la NRM à l'aide d'un appareil d'IRM sur des agrégats de microbilles magnétiques pour la première fois, un fantôme aux dimensions réalistes mais à la conformation spatiale simplifiée est conçu. L'un des défis qui subsistent est la navigation de microbilles dans l'axe vertical ; l'utilisation du fantôme décrit à la Section 2.2 présente le risque que cette limitation empêche d'accomplir la NRM à son stade actuel de développement. Un fantôme à une bifurcation et à géométrie planaire a plutôt été conçu, c'est-à-dire dont une branche principale se sépare en deux branches secondaires dans le plan horizontal.

Les critères de conception sont les suivants : premièrement, le diamètre des branches doit correspondre à sa mesure typique chez les gros mammifères. Deuxièmement, le coefficient de frottement du matériau choisi doit être similaire à celui des artères. Finalement, le matériau



choisi doit être transparent pour permettre de filmer la trajectoire des agrégats par caméra optique.

Pour satisfaire ces critères, un concept de fantôme fait d'**alcool polyvinylique (APV)** transparent moulé est choisi. La fabrication du fantôme est décrite en trois étapes : la conception et l'impression du moule, la préparation du mélange d'**APV**, puis le moulage et la finition du fantôme.

Dans un premier temps, le moule du fantôme est conçu en utilisant le logiciel de conception assistée par ordinateur Solidworks (Dassault Systèmes, France). Quatre parties sont conçues : La partie inférieure, la partie centrale, la partie supérieure et le récipient. Les parties inférieure, centrale et supérieure sont conçues pour s'emboîter les unes dans les autres. L'assemblage de ces trois pièces représente le négatif du fantôme final. Le récipient est la composante qui contient le fantôme moulé final pour le stabiliser et minimiser les fuites. Ces quatre pièces, montrées à la Figure 3.3, sont imprimées en trois dimensions par une imprimante Dimension Elite (Stratasys, Eden Prairie, Minnesota).

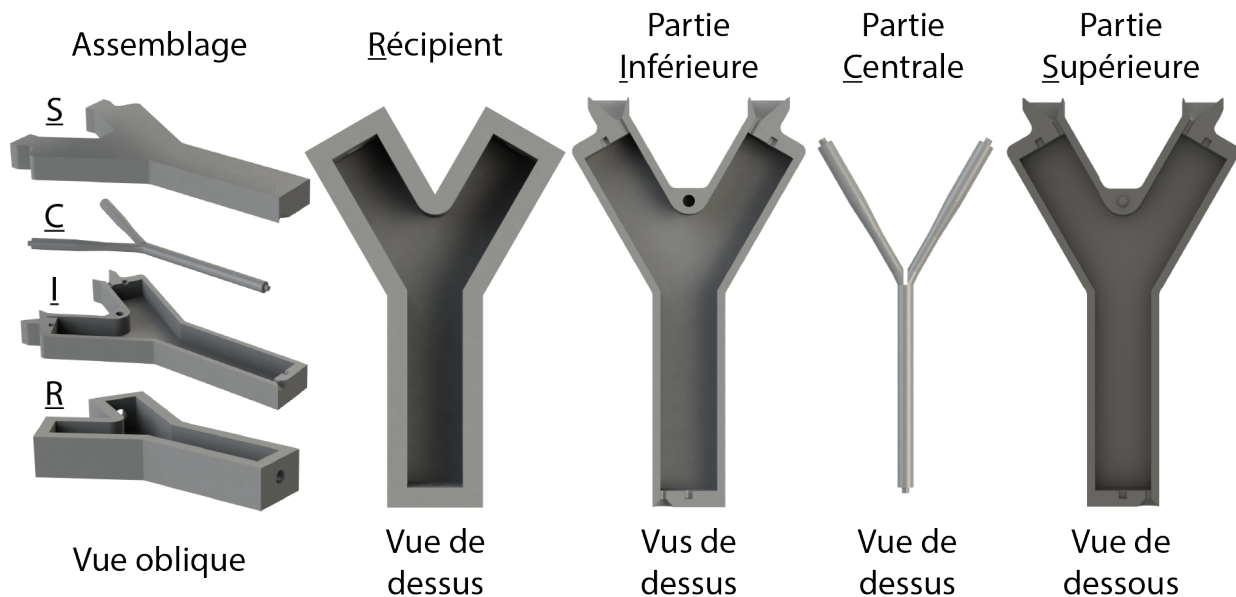


FIGURE 3.3. Rendu tridimensionnel du moule utilisé pour la fabrication d'un fantôme simplifié en **APV**

Dans un second temps, l'APV est préparé selon un protocole adapté de [47]. Un mélange de diméthylsulfoxyde (DMSO) à 52% mol/mol dans l'eau est préparée dans un b cher et chauffé presque ébullition. Ensuite, de l'APV en poudre à concentration de 15% masse/masse est incorporé. Le mélange est brassé continuellement jusqu'à ce qu'il devienne transparent. Pour un mélange de 30 mL (avant ajout d'APV), les quantités utilisées sont les suivantes : 22.48 mL de DMSO, 7.52 mL d'eau et 5.69 g d'APV.

Dans un troisième temps, la solution d'APV est injectée dans le moule par l'entrée proximale, adjacente à la branche principale. Les entrées proximale et distales sont ensuite bouchées par de la pâte à modeler et le moule est placé dans un congélateur durant 12h. Le fantôme est ensuite démoulé soigneusement, placé dans le récipient, puis connecté aux tubes d'injection et de récupération du fluide. Une plaque d'acrylique transparent est collée à la surface supérieure de l'assemblage par une colle de cyanoacrylate.

### 3.2.2. Programmation de la séquence NRM

Afin d'utiliser les bobines de gradients d'un appareil d'IRM, une séquence de navigation, similaire à une séquence d'imagerie habituelle, doit être conçue. En collaboration avec le manufacturier, une séquence de navigation a été conçue, programmée et testée sur un appareil d'IRM clinique.

Premièrement, la conception de la séquence consiste à déterminer le schéma de séquence ainsi que les paramètres laissés au contrôle de l'utilisateur pour maximiser la performance du système en considération des limitations matérielles de l'appareil. Les limitations matérielles incluent, notamment, une amplitude de gradient maximale pour éviter la surchauffe du système et une fréquence d'oscillation maximale des gradients pour éviter la stimulation des nerfs périphériques du patient. L'amplitude de gradient maximale, selon la documentation interne consultée, serait de 25 mT/m, tandis que la fréquence d'oscillation maximale des gradients est supérieure à 1000 Hz [48]. Afin de maximiser la performance du système, le choix s'est porté sur une séquence comprenant un seul gradient d'amplitude et de durée ajustable par l'utilisateur, répété à intervalle TR pendant une durée contrôlable allant jusqu'à trois

minutes. Le schéma de la séquence de navigation est comparé à celui d'une séquence d'écho de gradient à la Figure 3.4

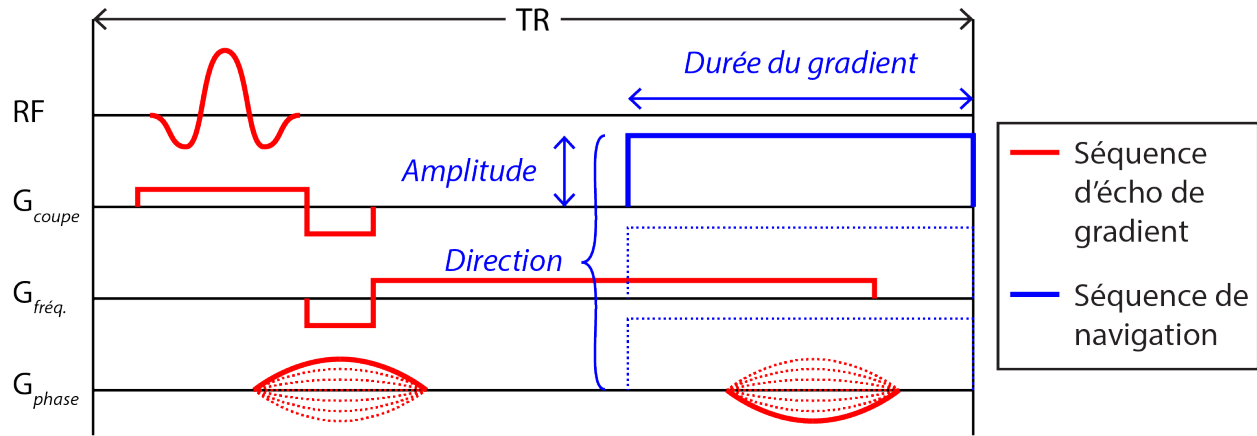


FIGURE 3.4. Schéma de la séquence de navigation, comparée à une séquence d'écho de gradient habituelle.

La séquence est programmée en C++ sous Visual Studio 2008 (Microsoft, Seattle, Washington) et dans l'environnement de développement pour applications de résonance magnétique IDEA (Siemens, Erlangen, Allemagne). Afin de s'assurer que l'utilisation des bobines de gradient ne cause pas de surchauffe du système, une étude des paramètres acceptables est effectuée à l'aide d'une bibliothèque logicielle appelée *modèle de balance de l'amplificateur de puissance des gradients* (MB-APG). Le MB-APG est un modèle informatique de l'amplificateur des bobines de gradient permettant de simuler l'accumulation de chaleur afin de prédire le seuil maximal d'activation. Depuis le code source de la séquence, l'utilisateur doit informer le modèle de chaque gradient programmé. Si, à n'importe quel point durant la séquence, le modèle détecte une accumulation de chaleur inacceptable, une erreur sera lancée. Selon le fabricant, le MB-APG fonctionne de la manière suivante : pour chaque gradient programmé, le modèle additionne à la balance un élément de chaleur correspondant à la durée et de l'amplitude du gradient. De plus, en tout temps, la température décroît selon une loi exponentielle. Selon un ingénieur travaillant pour le fabricant, le MB-APG serait utilisé régulièrement dans le processus de développement de séquence et n'aurait jamais échoué à prévenir un bris matériel.

Afin de minimiser la probabilité qu'un dommage à l'IRM survienne à l'exécution de la séquence, les mesures de sécurité suivantes ont été adoptées et acceptées par l'équipe de recherche, l'administration de la plate-forme d'imagerie du Centre de recherche du CHUM ainsi que par des ingénieurs de Siemens : à la phase de développement, la séquence développée doit respecter les limites du MB-APG et doit être inspectée par un ingénieur de Siemens. À la phase de test les paramètres de gradient doivent être initiés à des valeurs telles que le rapport cyclique, défini à l'équation 3.2.1, ne dépasse pas sa valeur maximale lors de l'exécution d'une séquence typique. Simultanément, l'opérateur doit faire un suivi de la température interne de l'appareil depuis l'interface utilisateur et veiller à interrompre la séquence avant l'atteinte d'une température maximale prédéterminée.

$$\alpha = \frac{\text{durée du gradient}}{\text{TR}} \cdot \frac{G}{G_{\max}} \quad (3.2.1)$$

Suivant ces exigences, la séquence est programmée pour permettre à l'utilisateur d'ajuster les paramètres suivants à l'intérieur des limites indiquées : amplitude du gradient supérieure à 0 (non-limitée supérieurement par l'interface utilisateur), durée de la séquence entre 0 et 180 s, temps de répétition (TR) entre 0 et la durée de la séquence, durée du gradient entre 0 et TR et direction du gradient parmi les trois directions orthogonales suivantes : coupe, phase et fréquence. Les noms de ces directions font référence à leur rôle dans la reconstruction d'image pour les séquences d'imagerie, mais ils ne sont utilisés que dans un but d'orientation spatiale pour la séquence de navigation. Le panneau de contrôle personnalisé de la séquence est présenté à la Figure 3.5.

Toujours à la phase de développement, la séquence est simulée grâce à l'application POET de Siemens dans le but d'étudier les valeurs des paramètres maximales permises par le MB-APG. La valeur de TR est fixée à sa valeur par défaut (14 ms) et la durée du gradient est variée entre 0 et TR. Pour chaque durée de gradient, l'algorithme de recherche dichotomique est utilisé pour trouver la valeur maximale d'amplitude de gradient sans que le MB-APG ne lance une erreur. Les limites d'amplitude de gradient sont tracés à la Figure 3.6 sous la forme d'un nuage de point. Afin de comprendre le mécanisme physique qui détermine

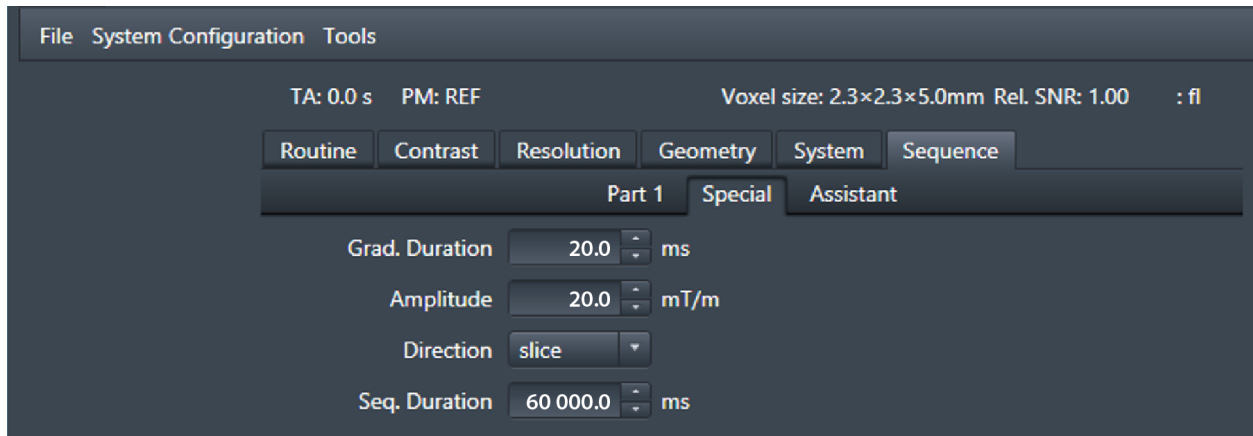


FIGURE 3.5. Panneau de contrôle de la séquence de gradient, incluant tous les paramètres de la séquence à l'exception de TR, dont la valeur est définie dans l'onglet *Routine*. Les paramètres affichés au-dessus des onglets ne sont pas pertinents et peuvent être ignorés.

l'évolution de l'amplitude maximale du gradient selon sa durée d'application, des régression exponentielles sont effectuées et les courbes résultantes sont superposées. Les paramètres sont définis à la Figure 3.6 et leurs valeurs sont données au Tableau 3. I. L'hypothèse selon laquelle l'amplitude maximale décroît selon la loi de refroidissement de Newton est émise.

TABLEAU 3. I. Paramètres calculés pour les modèles de régression exponentiels des limites du MB-APG.

Modèle exponentiel	A (mT/m)	$\alpha$ (ms <sup>-1</sup> )	B (mT/m)	$\beta$ (ms <sup>-1</sup> )	C (mT/m)	$r^2$
Un terme	64.0	0.300	n/a	n/a	21.0	0.9996
Deux termes	81.0	1.17	45.1	0.194	17.9	0.9994

À l'inspection visuelle, il apparaît que le modèle exponentiel à un terme présente un biais évident, particulièrement pour les courtes durées de gradient. Le modèle à deux termes, pour sa part, semble expliquer les données observées. Il est possible de conclure de cette analyse que le MB-APG se base sur un phénomène physique plus complexe que la loi de refroidissement de Newton.

L'étude des limites de l'amplitude de gradient permises MB-APG permet de définir l'amplitude utilisée expérimentalement afin de maximiser le rapport cyclique donné à l'équation 3.2.1. Pour une application continue du gradient (Durée = TR), la limite permise par le MB-APG est d'environ 20 mT/m, mais augmente pour une durée d'application du gradient plus courte, jusqu'à plus de 80 mT/m pour un gradient d'une durée de 1 ms. Toutefois, le

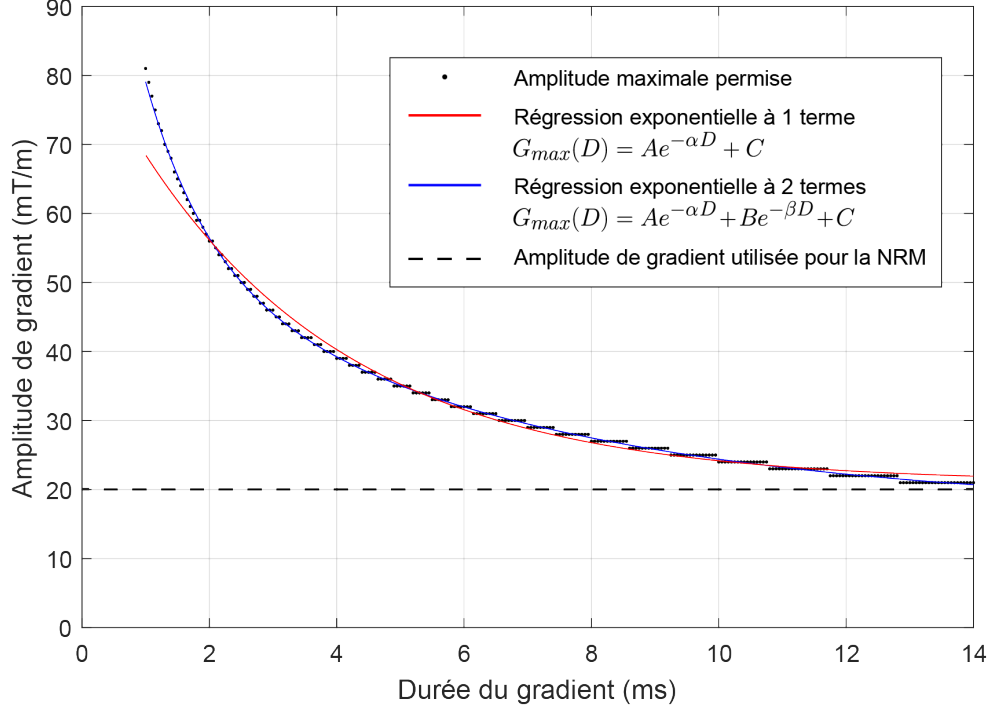


FIGURE 3.6. Limites du MB-APG pour  $TR = 14$  ms. Les modèles de régression exponentiels à un et deux termes sont superposés. Les paramètres calculés sont donnés au Tableau 3. I.

raccourcissement du gradient implique une diminution du rapport cyclique par rapport à une application continue du gradient malgré une amplitude de gradient maximale supérieure.

Lors de l'exécution de la séquence sur l'appareil d'IRM, la séquence est lancée avec succès pour un gradient d'une durée égale à  $TR$  et d'une amplitude de 20 mT/m. Lorsqu'une amplitude de gradient supérieure à 20 mT/m est entrée par l'utilisateur, une erreur s'affiche et le lancement de la séquence est interrompu par le logiciel interne de l'appareil, ce qui est en cohérent avec les résultats obtenus lors de la simulation sous le MB-APG. Toutefois, la limite apparente de 20 mT/m subsiste lorsque la durée du gradient est réduite. Cette limite imposée par le logiciel de l'appareil est donc plus restrictive que celle déterminée par simulation. Pour les expériences de NRM effectuées dans le cadre de la recherche présentée, une séquence de gradient en application continue de 20 mT/m est donc choisie.

### 3.2.3. Montage expérimental

Les expériences de **NRM** ont été effectuées dans la suite d'**IRM** du Centre de recherche du CHUM. Le montage est composé de plusieurs éléments : le fantôme dans une boîte étanche aux fuites, un injecteur de microbilles et un système de pompes pour l'injection d'eau et de microbilles. Le montage de ces expériences présente d'importants défis techniques en raison de la nature expérimentale des différentes composantes. Des microbilles d'oxide de fer ont été développées par Nosrati et al. [49] pour cette application spécifique. Ces microbilles présentent un potentiel de magnétisation suffisamment élevé et une taille homogène, mais leur faible flottabilité, due à leur densité de  $2.9 \text{ g/cm}^3$ , a posé un défi à l'injection en raison de leur tendance à se déposer au fond du récipient. Pour résoudre ce problème, un système d'injection permettant d'injecter des agrégats de microbilles de taille contrôlable a également été développé pour cette application spécifique par Li et al. [50]. Afin de d'induire un déplacement longitudinal des agrégats, de l'eau est injectée de manière pulsative dans le cathéter, ce qui permet de soulever les agrégats de la paroi inférieure du fantôme. Bien que la capacité du système à injecter automatiquement de l'eau et des agrégats de microbilles de taille contrôlable dans le fantôme ait été validée, le caractère pulsatif de l'injection reste à être caractérisé.

Au début de l'expérience, le fantôme et l'injecteur sont positionnés sur la table de l'**IRM** tel que montré à la Figure 3.7. La table est déplacée de sorte que le fantôme soit à l'isocentre et que l'injecteur soit à 1 m de l'entrée.

Durant l'expérience, les microbilles sont injectées à partir d'un récipient placé dans la salle de contrôle à travers un tube jusqu'à l'injecteur d'agrégats. Initialement non-magnétisées, les microbilles gagnent de la magnétisation en raison du champ magnétique principal de l'**IRM** à mesure qu'elles s'approchent de l'injecteur où elles s'agrègent et sont injectées à l'intérieur du cathéter. Plusieurs combinaisons de paramètres sont explorées : la séquence **NRM** est soit activée continuellement, soit désactivée ; le gradient est orienté soit à gauche, soit à droite du fantôme, perpendiculairement à la branche principale ; le fantôme est orienté à 0, 45 ou 90° par rapport au champ magnétique principal.

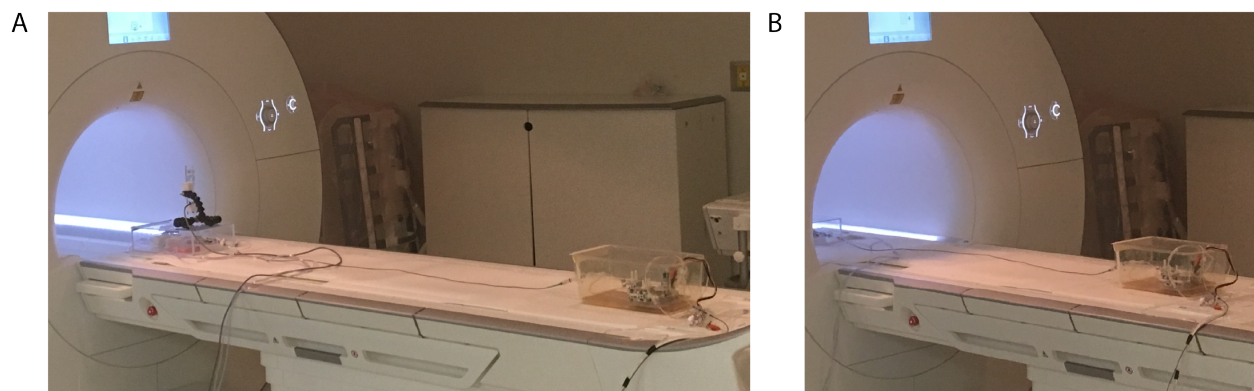


FIGURE 3.7. Montage expérimental de la NRM *in vitro*. (A) Le fantôme dans sa boîte et surmonté d'une caméra compatible IRM ainsi que l'injecteur de microbilles sont positionnés sur la table de l'IRM. (B) La table de l'IRM est déplacée à la position expérimentale.

Le chapitre suivant constitue un avant-propos du Chapitre 5. Le Chapitre 5 présente un article démontrant la faisabilité de la NRM. Une description complète de l'expérience y est faite et les résultats y sont présentés, suivi d'une discussion détaillée.



# Chapitre 4

---

## AVANT-PROPOS DE L'ARTICLE

Le Chapitre 5 consiste en un article publié dans le journal *Medical Physics* le 19 novembre 2018 intitulé *Selective embolization with magnetized microbeads using magnetic resonance navigation in a controlled-flow liver model*. Dans le présent chapitre, les objectifs spécifiques et l'hypothèse de l'article y sont présentés, les raisonnements derrière la méthode y est expliqué et les implications des résultats y sont discutés. De plus, les contributions des auteurs y sont détaillées.

### 4.1. OBJECTIFS, MÉTHODES ET PERSPECTIVES

Tel que mentionné au Chapitre 1, l'objectif de la recherche présenté dans ce mémoire est de démontrer la faisabilité de la chimioembolisation par **NRM** pour le traitement du **CHC**, en considération des contraintes anatomiques, hémorhéologiques et technologiques. L'atteinte de cet objectif implique deux sous-objectifs principaux, faisant respectivement l'objet des Chapitres 2 et 3 ainsi que des phases 1 et 2 de l'article. Premièrement, la caractérisation hémorhéologique de l'écoulement artériel doit être effectuée dans des modèles animaux de taille comparable à l'homme. Cette caractérisation vise à déterminer les conditions d'écoulement artériel afin de les reproduire dans un système *in vitro*, maximisant ainsi l'applicabilité des résultats des expériences *in vitro* à l'homme. Le second objectif est d'effectuer avec un haut taux de succès la **NRM** *in vitro* dans un fantôme dont les caractéristiques pertinentes sont réalistes, telles que déterminées pour l'atteinte du premier objectif. L'hypothèse à vérifier est que la **NRM** peut être effectuée avec une haute efficacité *in vitro* en conditions réalistes.

Pour atteindre le premier objectif, des mesures de vélocité artérielles sont effectuées sur modèles porcins grâce aux méthodes décrites à la Section 2.2. De plus, un cathéter ballon a été utilisé lors des mesures afin de diminuer le débit artériel, qui est un limitant potentiel du taux de succès de la **NRM**. Cette manipulation est justifiée puisqu'elle est applicable à l'homme : si la **NRM** est un succès en conditions de débit réduit par cathéter ballon, alors elle devrait en toute logique être un succès chez l'homme. Le choix de la méthode de mesure des vélocités artérielles s'est porté sur l'**IRM-CP** en raison des avantages présentés à la Section 2.2 et les résultats obtenus par cette méthode sont présentés dans l'article.

Pour atteindre le second objectif, la **NRM** est effectuée sur fantôme à une bifurcation et dont les longueurs, diamètres et angles des tubes qui le compose respectent approximativement les dimensions anatomiques des artères hépatiques. Les débits injectés correspondent aussi approximativement aux débits mesurés à l'étape précédente. De multiples essais ont été nécessaires avant d'obtenir une haute efficacité de navigation. Un fantôme d'**APV**, dont la fabrication est décrite à la Section 3.2 a initialement été utilisé avant d'être remplacé par un fantôme similaire en verre offrant des performances équivalentes et une plus grande facilité d'utilisation puisqu'il permet d'éviter le laborieux procédé de moulage. De plus, différentes méthodes d'injections ont été testées : différents débits entre 0.1 et 3.0 ml/s, débits pulsatif ou constant, injection de fluide à travers le cathéter seulement ou distribué entre le cathéter et le tube principal (dont l'origine est proximale à l'embout du cathéter). La méthode d'injection choisie, décrite au chapitre suivant, maximise l'efficacité de navigation tout en demeurant réaliste.

Le succès obtenu durant la **NRM** *in vitro* en conditions réalistes confirme l'hypothèse de travail et comporte des implications significatives concernant les prochaines étapes requises pour le développement de la méthode jusqu'à sa translation chez l'homme pour le traitement des tumeurs hépatiques. La suite immédiate dans le développement de la méthode est l'extension de la **NRM** à un système *in vitro* réaliste multi-bifurcation. Les résultats de la présente recherche permettent de conclure que la méthode est efficace dans un système à une bifurcation, mais une spécificité d'au moins deux bifurcations est nécessaire afin de

minimiser le dommage causé aux tissus sains à sa translation *in vivo*. Une séquence de **NRM** permettant d'appliquer deux gradients successifs devra être développée, ce qui inclut comme défi supplémentaire la nécessité de synchroniser le déclenchement du second gradient à la position de l'agrégat de microbilles. L'incorporation de la fonction d'imagerie de l'appareil est une option envisageable pour effectuer le suivi en temps réel de l'agrégat permettant le déclenchement automatique optimal du gradient lorsque l'appareil détecte l'agrégat à une position prédéterminée. La difficulté de ce nouveau défi est principalement technique plutôt que physique : la faisabilité de la **NRM** ayant été démontrée dans la présente recherche, le problème est réduit à la programmation d'une séquence combinant imagerie, analyse d'image en temps réel et navigation.

## 4.2. CONTRIBUTION DES AUTEURS ET PERMISSIONS

Les contributions des auteurs à l'article présenté au Chapitre 5 sont décrites. François Michaud a écrit la majeure partie de l'article, programmé la séquence de **NRM**, participé aux expériences, analysé les résultats et participé aux discussions ; Ning Li a participé aux expériences, à l'écriture de l'article et aux discussions ; Rosalie Plantefève a participé aux expériences, à l'écriture de l'article et aux discussions. Zeynab Nosrati et Katayoun Saatchi ont fourni les microbilles magnétiques ainsi que de l'assistance et ont participé à la révision de l'article ; Charles Tremblay a participé aux expériences, aux discussions et à la révision de l'article ; Gerald Moran a fourni de l'assistance technique pour l'**IRM** et participé aux discussions et à la révision de l'article ; Alexandre Bigot a fourni de l'assistance pour la programmation **IRM** et participé aux expériences, aux discussions et à la révision de l'article. Urs Häfeli a fourni les microbilles magnétiques ainsi que de l'assistance et participé à l'obtention du financement, aux discussions et à la révision de l'article. Samuel Kadoury a participé à l'obtention du financement, aux discussions et à la révision de l'article. An Tang a participé à l'écriture de l'article et à l'obtention du financement. Pierre Perreault a participé aux expériences, à l'obtention du financement et à la révision de l'article. Sylvain Martel a fourni du matériel et participé à l'obtention du financement, aux discussions et à la

révision de l'article. Gilles Soulez a assuré la supervision du projet et participé à l'écriture de l'article, aux expériences, à l'obtention du financement et aux discussions.

Les autorisations de tous les auteurs de l'article ainsi que de l'éditeur ont été obtenues par écrit pour l'inclusion du texte intégral dans ce mémoire au Chapitre 5.

# Chapitre 5

---

## ARTICLE : SELECTIVE EMBOLIZATION WITH MAGNETIZED MICROBEADS USING MAGNETIC RESONANCE NAVIGATION IN A CONTROLLED-FLOW LIVER MODEL

Article published in Medical Physics on November 19<sup>th</sup>, 2018. DOI: [10.1002/mp.13298](https://doi.org/10.1002/mp.13298)

### Authors

François Michaud\*, BSc<sup>1,2</sup>; Ning Li\*, MSc<sup>3</sup>; Rosalie Plantefève, PhD<sup>1,2</sup>; Zeynab Nosrati, MSc<sup>4</sup>; Charles Tremblay, BSc<sup>3</sup>; Katayoun Saatchi, PhD<sup>4</sup>; Gerald Moran, PhD<sup>5</sup>; Alexandre Bigot, PhD<sup>1,2</sup>; Urs O. Häfeli, PhD<sup>4</sup>; Samuel Kadoury, PhD<sup>2,3</sup>; An Tang, MD, MSc<sup>1,2</sup>; Pierre Perreault, MD<sup>1,2</sup>; Sylvain Martel, PhD<sup>3</sup>; Gilles Soulez. MD, MSc<sup>1,2</sup>

### Affiliations

<sup>1</sup> Université de Montréal. 2900 Boulevard Edouard-Montpetit, Montréal, Québec, Canada, H3T 1J4

<sup>2</sup> Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM). 900 Rue Saint-Denis, Montréal, Québec, Canada, H2X 0A9

<sup>3</sup> Polytechnique Montréal. 2500 Chemin de Polytechnique, Montréal, Québec, Canada, H3T 1J4

<sup>4</sup> University of British Columbia. 2405 Wesbrook Mall, Vancouver, British-Columbia, Canada, V6T 1Z3

<sup>5</sup> Siemens Healthcare Limited. 1577 North Service Road East, Oakville, Ontario, Canada, L6H 0H6

### Corresponding Author

Gilles Soulez, +1 (514) 890-8000 #31368, [gilles.soulez.chum@ssss.gouv.qc.ca](mailto:gilles.soulez.chum@ssss.gouv.qc.ca).

## 5.1. ABSTRACT

### Purpose

The purpose of this study was to demonstrate the feasibility of using a custom gradient sequence on an unmodified 3T magnetic resonance imaging (MRI) scanner to perform magnetic resonance navigation (MRN) by investigating the blood flow control method *in vivo*, reproducing the obtained rheology in a phantom mimicking porcine hepatic arterial anatomy, injecting magnetized microbead aggregates through an implantable catheter, and steering the aggregates across arterial bifurcations for selective tumor embolization.

### Materials and Methods

In the first phase, arterial hepatic velocity was measured using cine phasecontrast imaging in seven pigs under free-flow conditions and controlled-flow conditions, whereby a balloon catheter is used to occlude arterial flow and saline is injected at different rates. Three of the seven pigs previously underwent selective lobe embolization to simulate a chemoembolization procedure. In the second phase, the measured *in vivo* controlled-flow velocities were approximately reproduced in a Y-shaped vascular bifurcation phantom by injecting saline at an average rate of 0.6 mL/s with a pulsatile component. Aggregates of 200- $\mu$ m magnetized particles were steered toward the right or left hepatic branch using a 20-mT/m MRN gradient under controlled-flow condition. The phantom was oriented at 0°, 45° and 90° with respect to the  $B_0$  magnetic field. The steering differences between left-right gradient and baseline were calculated using Fischer’s exact test. A theoretical model of the trajectory of the aggregate within the main phantom branch taking into account gravity, magnetic force, and hydrodynamic drag was also designed, solved, and validated against the experimental results to characterize the physical limitations of the method.

### Results

At an injection rate of 0.5 mL/s, the average flow velocity decreased from  $20 \pm 15$  cm/s to  $8.4 \pm 5.0$  cm/s after occlusion in non-embolized pigs and from  $13.6 \pm 2.0$  cm/s

to  $5.4 \pm 3.0$  cm/s in previously embolized pigs. The pulsatility index, measured to be  $1.7 \pm 1.8$  and  $1.1 \pm 0.1$  for non-embolized and embolized pigs respectively, decreased to  $0.6 \pm 0.4$  and  $0.7 \pm 0.3$  after occlusion. For MRN performed at each orientation, the left-right distribution of aggregates was 55%, 25% and 75% on baseline and 100%, 100% and 100% ( $P < 0.001$ ,  $P = 0.003$ ,  $P = 0.003$ ) after the application of MRN, respectively. According to the theoretical model, the aggregate reaches a stable transverse position located toward the direction of the gradient at a distance equal to 5.8% of the radius away from the centerline within 0.11 s, at which point the aggregate will have transited through a longitudinal distance of 1.0 mm from its release position.

## Conclusion

In this study, we showed that the use of a balloon catheter reduces arterial hepatic flow magnitude and variation with the aim to reduce steering failures caused by fast blood flow rates and low magnetic steering forces. A mathematical model confirmed that the reduced flow rate is low enough to maximize steering ratio. After reproducing the flow rate in a vascular bifurcation phantom, we demonstrated the feasibility of MRN after injection of microparticle aggregates through a dedicated injector. This work is an important step leading to MRN-based selective embolization techniques in humans.

## 5.2. INTRODUCTION

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the second cause of cancer-related mortality world-wide [2]. Incidence rates have increased since the 1980s in North America [51]. Transarterial chemoembolization (TACE) is the preferred treatment for intermediate stage HCC in patients with non-resectable tumors with preserved liver function [52]. TACE requires selective catheterization and intra-arterial infusion of a suspension consisting of a chemotherapeutic agent combined with ethiodized oil and an embolic agent [53]. This method extends life expectancy, although it is invasive and can thus only be repeated after several weeks [54]. Intra-arterial chemotherapy through an injection port in the proper hepatic artery, which would allow a higher treatment frequency at a lower dose, has been proposed as an alternative treatment with promising results [55, 56, 57], but it lacks the ability for tumor targeting and it cannot be combined with embolization. In parallel, drug-eluting beads (DEBs) have been developed to combine local chemotherapy and embolization. Drug-eluting bead transarterial chemoembolization (DEB-TACE), which has been shown to be equally effective as conventional TACE [58, 27, 59], releases chemotherapeutic agents over a long duration, thereby extending the therapeutic effect. During TACE, the beads are injected superselectively into the tumor arterial feeders arising from the branch divisions of the hepatic artery through a catheter inserted by femoral or radial approach [60]. Current limitations of conventional and DEB-TACE for liver tumors are [60]: (a) lack of selective tumoral targeting after release from the catheter and the need for superselective catheterization, which is not always possible due in part to the difficult access to narrow feeder arteries using a microcatheter (53.3% eligibility in one instance) [61]; (b) potential damage to healthy liver due to nontargeted embolization; (c) poor visualization of tumor coverage after embolization; and (d) invasiveness of the procedure requiring superselective catheterization, repeated embolization sessions, exposure to ionizing radiation and iodine contrast and hospitalization for complications.

Magnetic actuation of magnetized drug-eluting beads (MDEBs) has been investigated with the objective of combining the high specificity of DEB-TACE, the minimal invasiveness of an implantable port and the slow drug release of DEBs [44]. Magnetic resonance navigation



(MRN) has been proposed to steer magnetized particles using clinical magnetic resonance imaging (MRI) scanners [62].

An embolization treatment based on MRN is designed to be performed as follows. At the preparation phase, a subcutaneous injection chamber is implanted in the patient's subclavian artery, with an outlet catheter positioned in the proper hepatic artery. At the therapeutic phase, the patient is placed in an MRI, and multiple boluses of magnetized microbeads are successively injected through the chamber, with each bolus being magnetically steered in the segmental arteries feeding the tumor using a synchronized MRN sequence. Once all the aggregates have been injected and the patient is removed from the MRI, the magnetized microbeads, which are ferromagnetic, will disaggregate due to loss of magnetization. At that point, the microbeads, which are known to have the optimal size for HCC treatment [63], will be dragged by the hepatic arterial flow to the arterioles perfusing the target tumors, exactly as in a conventional DEB-TACE treatment. Due to the minimal invasive nature of the therapeutic phase, it can be repeated at an increased interval, thus potentially increasing survival. Additional advantages of this concept are the widespread availability of MRI scanners and using the imaging capabilities of MRI to identify the tumor, document particle distribution, and tumor coverage using the magnetic susceptibility artifact and residual tumor perfusion.

MRN has been successfully used to navigate a macrobead (1.5 mm) in the artery of a living pig using standard imaging gradient coils [40]. Navigation across two vascular bifurcations was also possible with a 1-mm macrobead using an insert gradient coil and gradient magnitudes ranging between 24 and 64 mT/m [45]. Recently, synchronization of steering and imaging sequences has been demonstrated for *in vitro* navigation of a 1-mm macrobead using imaging gradient coils in a clinical MRI scanner [46]. 50- $\mu$ m MDEBs were successfully navigated *in vitro* in a single-bifurcation system [43] and *in vivo* in the left and right branches of the hepatic artery in a rabbit model with a magnetic gradient coil insert and a gradient magnitude of 280 mT/m with an acceptable degree of selectivity (70-80%) [44]. One technical limitation of those studies was the use of large beads [40, 45, 46],

which possess higher magnetization but are not optimal for hepatic embolization. Currently available **DEB** size range between 70 and 300  $\mu\text{m}$  which can be chosen depending on the target tumor vascularity [63, 64]. Another limitation was the use of magnetic gradient coil inserts [44, 45, 43] which are more powerful than built-in imaging gradient coils but are not usable clinically due to their limited bore size. Prior studies also lack anatomical and physiological realism; they were either performed in non-bifurcating arteries [40], *in vivo* in small animal models [44], or in non-tubular channels with slow flow, which maximize steering efficiency due to the weakness of the magnetic force but that are not representative of physiologic rheological conditions [45, 46, 43]. For a realistic **MRN** proof of concept, we first need to evaluate how to control the flow in a large animal model, then reproduce these controlled-flow conditions *in vitro* to evaluate steering efficiency. Furthermore, studies using small microbeads [44, 43] were performed with continuous injection of microbeads aggregates, an approach that is not compatible with particle navigation across two-branch divisions since steering gradients must be applied in a timely fashion to steer particles successively in different directions. An **magnetic resonance (MR)**-compatible injector which can controllably form and release **MDEB** aggregates has been proposed [50].

The first objective of this study was to determine if a slow laminar flow compatible with **MRN** could be achieved by occlusion of the proper hepatic artery with injection of saline distally to a balloon catheter in an animal model. The second objective was to assess the feasibility of **MRN** for selective embolization with **magnetized microparticle (MMP)** aggregates in a vascular phantom replicating physiological conditions.

### 5.3. MATERIALS AND METHODS

#### 5.3.1. In vivo flow modulation and measurement

The protocol for this animal study was approved by the CHUM Research Center’s Institutional Animal Care Committee. During the experimentations, the pigs underwent general anaesthesia and were euthanized at the end of the experiment.

All angiographic procedures were performed in an experimental angiography room (Artis Q, Siemens, Forchheim, Germany). At the start of the procedure, through femoral approach, the gastroduodenal artery and the left gastric artery (arising in the pig from the proper hepatic artery) were embolized with an experimental gel made of chitosan-sodium tetradecyl sulfate [65]. Then, a 5-French compliant occlusion balloon catheter (Fogarty, Edwards Lifescience, Irvine, CA) was introduced in the proximal hepatic artery 3 to 4 cm below the right-left bifurcation. To evaluate the influence of selective liver embolization on the proximal hepatic flow, three pigs had selective particle embolization of the left medial lobe using a microcatheter (FasTracker 325, Boston Scientific, Marlborough, MA) advanced coaxially through the deflated balloon catheter. Experimental 50- $\mu$ m radio-opaque particles (ABK, Halifax, Nova Scotia) were injected until near stasis was obtained in the targeted lobe.

The pigs were then transferred to a 3T MR suite (Skyra, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany). 3D magnetic resonance angiography centered on the abdominal aorta and liver was performed in the arterial phase using a T1-weighted gradient-recalled sequence with the following acquisition parameters: TR = 3.33 ms, TE = 1.23 ms, flip angle = 19° and voxel size = 0.78 mm x 0.78 mm x 0.8 mm under breath hold after intravenous injection of 0.5 mmol/kg of gadolinium (Prohance, Bracco Imaging, Anjou, Quebec). 2D cine phase contrast magnetic resonance imaging (PC-MRI) was performed under cardiac gating in a plane perpendicular to the long axis of the main hepatic artery located 2 cm proximally to the bifurcation with the following parameters: TR = 24.4 ms, TE = 3.61 ms, flip angle = 20°, voxel size = 1.56 mm x 1.56 mm x 3.70 mm. The  $V_{enc}$  was set at the lowest value between 40, 60 and 80 cm/s for which no phase aliasing was visible (Fig. 5.1). PC-MRI was performed in three conditions: using free flow and using controlled flow, either slow or fast. Controlled flow is defined as the condition whereby an occlusion balloon catheter is inflated in the proximal proper hepatic artery and 10 mL of a saline solution is injected distally to the occlusion point at either 0.5 mL/s (slow controlled flow) or 1.0 mL/s (fast controlled flow). The experimental conditions for each subject are given in Table 5. I.

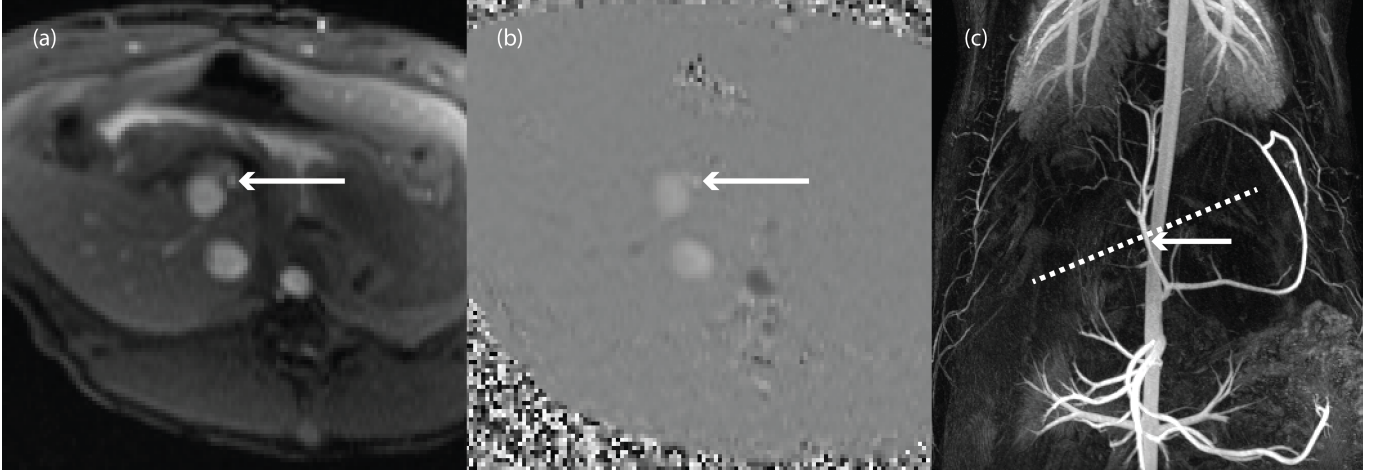


FIGURE 5.1. **PC-MRI** of the proper hepatic artery (PHA) in a pig that previously underwent embolization of the right medial lobe. (a) Magnitude axial oblique image showing the proper hepatic artery. (b) Corresponding phase image. Grayscale amplitude is proportional to flow, where white indicates high forward flow, black is high backward flow, and gray is null flow. (c) Coronal angiographic image in the arterial phase showing the **PC-MRI** imaging plane.

TABLE 5. I. Experimental conditions for each animal model subject

Flow conditions	Subject number						
	Nenembolized pigs				Embolized pigs		
	1	2	3	4	5	6	7
Free flow	X	X	X	X	X	X	X
Slow controlled flow (0.5 mL/s injection)	X	X			X	X	X
Fast controlled flow (1.0 mL/s injection)			X	X	X		

The corresponding mean, systolic, diastolic velocities, and the pulsatility indices were calculated for the different experimental conditions. The pulsatility index was calculated using Eq. 5.3.1:

$$PI = \frac{\text{peak systolic velocity} - \text{end diastolic velocity}}{\text{time-averaged velocity}}. \quad (5.3.1)$$

This term represents the relative difference in systolic and diastolic velocities during the cardiac cycle.

### 5.3.2. In vitro MRN setup

To quantify navigation efficiency in realistic anatomical and physiological settings, we assembled a setup composed of an automated microbead aggregates injector, a glass Y-shaped hepatic arterial phantom, an MR-compatible camera and a non-modified clinical MRI scanner. The arterial phantom, shown on Fig. 5.2, has circular cross sections and dimensions matching approximately the diameter of the proper hepatic artery and its branch divisions in pigs (a 4-mm main branch and two 3-mm branch divisions angulated at  $60^\circ$ ).

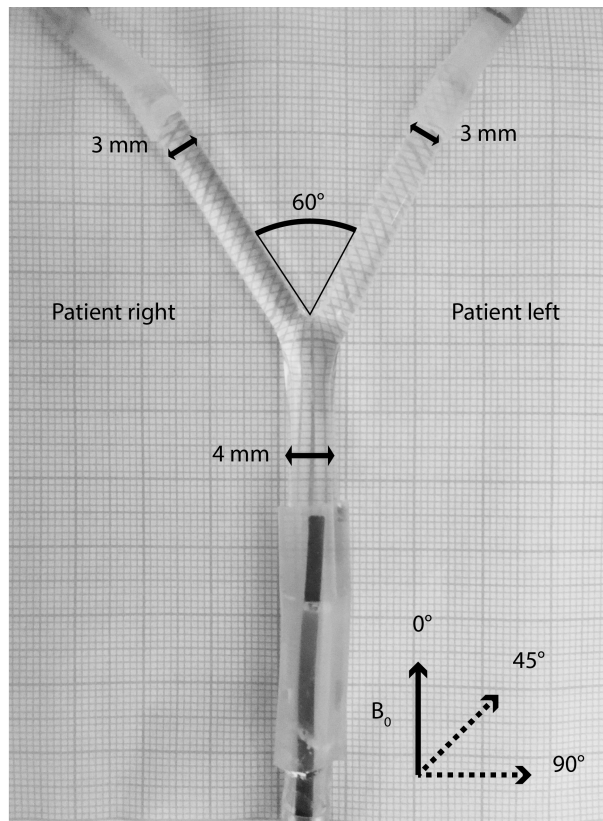


FIGURE 5.2. Glass phantom used for MRN *in vitro*, with lumen dimensions overlaid. Saline and microbeads aggregates are injected from the lower end. The phantom is positioned such that the main branch is at either  $0^\circ$ ,  $45^\circ$  or  $90^\circ$  relative to the main magnetic field ( $B_0$ ).

To perform MRN, a gradient sequence was programmed (IDEA, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany). On execution, the sequence produced a constant gradient with magnitude 20 mT/m for 1-3 minutes per execution with the direction set to either left or

right (at  $90^\circ$  relative to the main branch). The gradient coil amplifier temperature was monitored in real time by the operator from the console as a hardware safety precaution.

The phantom was positioned flat on the table at the center of the MR bore, the main branch was initially positioned parallel to the main magnetic field using a compass and successively rotated at  $45^\circ$  and  $90^\circ$ . At each orientation, the gradient was either turned off or applied toward the left or the right. For each combination of the above parameters, 20 MMP aggregates were injected successively in the phantom through a 5-French straight tip catheter whose tip was positioned 3 cm proximally to the bifurcation. The MMPs aggregates injector, described in a later section, was positioned on the table, 1 m away from the MRI bore entrance as shown on Figure 5.3.

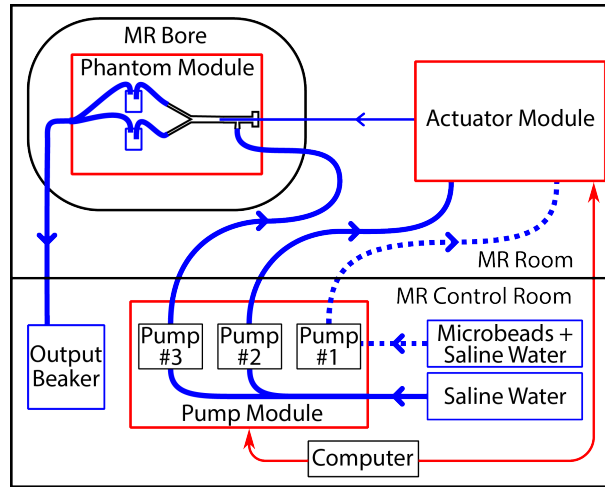


FIGURE 5.3. *In vitro* MRN setup schematic (top view). Saline and microbeads in suspension are injected from the control room. In the actuator module, microbeads aggregates are injected inside the phantom positioned at the center of the MRI bore through the catheter once the aggregate reaches the threshold size.

Flow inside the phantom had two components: the catheter flow, set at a 0.2-mL/s constant flow rate, and the bypass flow injected around the catheter, set at a 0.4-mL/s mean flow rate, so that the cumulative flow was close to the 0.5-mL/s *in vivo* injection flow. In addition, the bypass flow was not constant, but oscillating with frequency 1 Hz and amplitude 0.4 mL to prevent aggregates from sticking to the vessel walls [66].

The steering direction was determined visually using the camera positioned above the phantom. A video of **MMP** steering was acquired for each injection to assess left and right steering ratios and aggregate velocity was calculated using a Kalman filter-based object tracking algorithm under Matlab (The Mathworks, Natick, MA). We define left and right steering ratios as the ratios of aggregates taking the left and right branches.

### 5.3.3. Magnetized microbeads synthesis

The **MMPs** used in this experiment are composed of  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  nanoparticles embedded in a poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) matrix in which a chemotherapeutic agent of choice can be infused. Their size was  $200 \pm 20 \mu\text{m}$  and their magnetization saturation value was 30 emu/g [49].

### 5.3.4. Automated MMP injector

The automated **MMP** aggregate injector works according to the following principle: a suspension of **MMPs** is first manually injected into a tube linked to the aggregate injector. Then, flow is circulating in this tube, pushing the **MMPs** inside an aggregation area inside the injector, where a magnet holds the **MMPs** in place. When the aggregate has reached a predetermined size as shown by an infrared optical sensor, the flow in the **MMP** suspension tube is stopped, the magnet is pulled away from the aggregation area, and the aggregate is pushed into the catheter by a fluid injection from a second tubing. This device was successfully used to controllably and reproducibly inject aggregates of  $25 \pm 6$  **MMPs** [50].

### 5.3.5. Theoretical model for MRN

A mathematical model for **MRN** in a Y-shaped tube aligned with the magnetic field was developed to predict the aggregate's trajectory as a function of the experimental parameters. The model, describing time evolution of the system under magnetic, gravitational, and Stokes' drag forces, allowed the calculation of aggregate longitudinal velocity and distance to transversal stabilization. The equation of motion of the system was derived and solved numerically using the symbolic computing program Maple (Maplesoft, Waterloo, Ontario)



to find the expected trajectory of the aggregate for different magnetic gradient magnitudes. The model is schematized in Fig. 5.4.

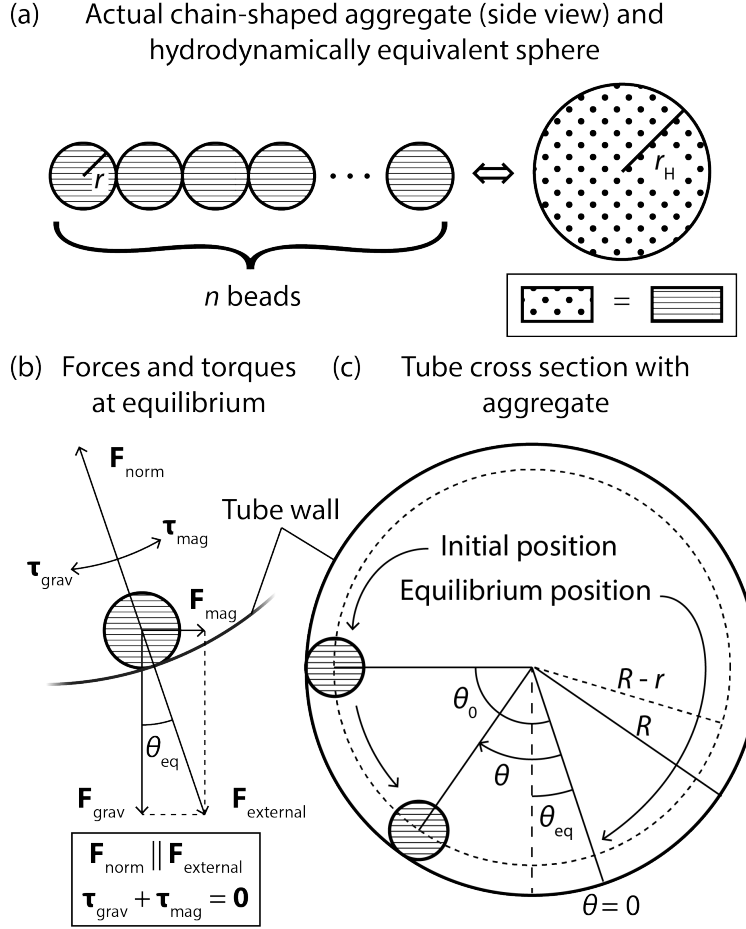


FIGURE 5.4. Schematic representation of the physical model. (a) To calculate the Stokes' drag on the aggregate as it moves in the transversal plane of the tube, the radius  $r_H$  of a hydrodynamically equivalent sphere, which has the same cross-sectional area as the aggregate, is defined. (b) External forces applied on the aggregate in the transversal plane at equilibrium, composed of the magnetic and the gravitational forces, are represented, along with the normal force and the torques on the aggregate that they induce. Torques are defined with the center of the tube as their origin. (c) Schematic of the aggregate within the tube in the transversal plane, with relevant variables displayed.

We first computed an equivalent hydrodynamic radius  $r_H$ , given by Eq. 5.3.2, under the assumption that the aggregate adopts a needle-shaped conformation in the magnetic field. This radius was taken to be equal to the radius of a bead with equal cross-sectional area as the chain made of  $n$  microbeads of radius  $r$ . The viscous drag was assumed to be



proportional to the cross-sectional area of  $n$  beads composing this chain.

$$r_H = r\sqrt{n} \quad (5.3.2)$$

We calculated the equilibrium angle  $\theta_{\text{eq}}$  of the aggregate with respect to the vertical axis as a function of gradient magnitude and expressed it as  $y_{\text{eq}}$ , the transversal equilibrium position projected on the horizontal plane. Equilibrium occurs when the vector sum of the magnetic force  $F_{\text{mag}}$  and gravitational force  $F_{\text{grav}}$  is normal to the tube wall at an angle  $\theta_{\text{eq}}$  given implicitly by Eq. 5.3.3.

$$\sin(\theta_{\text{eq}}) = \frac{F_{\text{mag}}}{\sqrt{F_{\text{mag}}^2 + F_{\text{grav}}^2}} \quad (5.3.3)$$

Under the small-angle approximation (since  $F_{\text{grav}} \gg F_{\text{mag}}$ ), and by substituting the forces by their value in terms of the aggregate parameters, we approximated  $\theta_{\text{eq}}$  as given by Eq. 5.3.4. We simplified the equation by expressing  $\theta_{\text{eq}}$  in terms of the magnetic moment of the aggregate  $\mu$  such that  $\mu = nV_{\text{bead}}M_{\text{bead}}$ .

$$\theta_{\text{eq}}(\nabla B) = \frac{nV_{\text{bead}}M_{\text{bead}}\nabla B}{\sqrt{n^2V_{\text{bead}}^2M_{\text{bead}}^2\nabla B^2 + m^2g^2}} \quad (5.3.4)$$

$$= \frac{\mu\nabla B}{\mu^2\nabla B^2 + m^2g^2}. \quad (5.3.5)$$

The variable  $V_{\text{bead}}$  is the volume of a bead,  $M_{\text{bead}}$  is the volume magnetization,  $\nabla B$  is the magnetic gradient magnitude,  $m$  is the mass of an aggregate and  $g$  is the gravitational acceleration. We also wrote the transversal stabilization position and expressed it as a percentage of the tube radius  $R$ . We approximated it further as a linear relation, in Eq. 5.3.6, with proportionality constant  $C$ .

$$\%y_{\text{eq}}(\nabla B) = \frac{R-r}{R} \frac{\mu\nabla B}{\sqrt{\mu^2\nabla B^2 + m^2g^2}} \approx \frac{R-r}{R} \frac{\mu\nabla B}{mg} = C \cdot \nabla B \quad (5.3.6)$$

Then, to calculate aggregate trajectory as well as longitudinal distance to equilibrium, we wrote down Newton's second law in a cylindrical frame of reference, with the origin at the center of the phantom vessel, the aggregate constrained at a radial distance  $R - r$  from the

origin, and the angular origin  $\theta = 0$  at an angle corresponding to the equilibrium position  $\theta_{\text{eq}}$  with the vertical axis. We wrote down the torques  $\tau_i$  applied by the external forces (magnetic and gravitational) and by the drag force on the aggregate in Eqs. 5.3.7 and 5.3.8 and the moment of inertia  $I$  in Eq. 5.3.9.

$$\tau_{\text{external}} = -\sin(\theta) (R - r) \sqrt{\mu^2 \nabla B^2 + m^2 g^2} \quad (5.3.7)$$

$$\tau_{\text{Stokes' drag}} = -6\pi\eta r_{\text{H}} (R - r)^2 \dot{\theta} \quad (5.3.8)$$

$$I = m (R - r)^2 \quad (5.3.9)$$

By substituting these equations in the expression of Newton's second law in cylindric coordinates, we derived the equation of motion corresponding to the system in Eq. 5.3.10.

$$\sum \tau_i = I\ddot{\theta} \Leftrightarrow -\sin(\theta) (R - r) \sqrt{\mu^2 \nabla B^2 + m^2 g^2} - 6\pi\eta r_{\text{H}} (R - r)^2 \dot{\theta} = m (R - r)^2 \ddot{\theta}. \quad (5.3.10)$$

To produce a plot of the trajectory of the aggregate, this equation was solved numerically and the bolus transversal and longitudinal position was displayed on the horizontal plane, with worst-case scenario initial conditions  $\theta_0 = \frac{\pi}{2} + \theta_{\text{eq}}$  and  $\dot{\theta}_0 = 0$ , which correspond to the initial position of the aggregate at the wall opposite to the wall of the target branch. To derive the equation for the stabilization distance, we used the small-angle approximation, valid only when  $\theta_0 \ll 1$ . Unlike for the worst-case scenario described above for which the equation of movement was solved numerically, this requirement is valid for most realistic aggregate release positions since the catheter tip is placed at the tube center. The equation of motion resulting from this approximation is given by Eq. 5.3.11.

$$\ddot{\theta} + \frac{6\pi\eta r_{\text{H}}}{m} \dot{\theta} + \frac{\sqrt{\mu^2 \nabla B^2 + m^2 g^2}}{m (R - r)} \theta = 0, \quad (5.3.11)$$

This equation corresponds to a damped harmonic oscillator, whose analytical solution is a sinus curve inscribed in a decreasing exponential envelope characterized by decay constant

$\lambda$ , which represents the inverse of the time required for the envelope curve to decrease to a fraction  $1/e$  of its initial value. The decay constant  $\lambda$  is given by Eq. 5.3.12.

$$\lambda = \frac{3\pi\eta r_H}{m}. \quad (5.3.12)$$

The amplitude of the curve reaches a fraction  $\varepsilon$  of its initial value after a time to stabilization given by 5.3.13.

$$t_{\text{eq},\varepsilon} = \frac{1}{\lambda} \ln(1/\varepsilon) = \frac{m \ln(1/\varepsilon)}{3\pi\eta r_H}. \quad (5.3.13)$$

Since the aggregate was assumed to brush the wall at a constant distance  $R - r$  from the center of the tube and since the flow profile is parabolic, we estimated that the aggregate travels along the tube at the same constant velocity  $v$  as the flow at the same radial position  $R - r$ , which is given by Eq. 5.3.14:

$$v = 2v_{\text{mean}} \left(1 - \frac{(R - r)^2}{R^2}\right) = \frac{2Q}{\pi R^2} \left(1 - \frac{(R - r)^2}{R^2}\right) \quad (5.3.14)$$

The variable  $Q$  is the flow rate and  $v_{\text{mean}}$  is the mean flow velocity in the tube cross section. By using the relation  $x_{\text{eq},\varepsilon} = t_{\text{eq},\varepsilon}v$ , we found the longitudinal position  $x_{\text{eq},\varepsilon}$ , given by Eq. 5.3.15, from the release position after which the curve reaches a fraction  $\varepsilon$  of its initial value.

$$x_{\text{eq},\varepsilon} = \frac{mv \ln(1/\varepsilon)}{3\pi\eta r_H}. \quad (5.3.15)$$

To evaluate these equations, we assumed that the MMP aggregate adopts a chain-like shape, where  $n = 20$  MMPs of radius  $r = 100 \mu\text{m}$  were aligned with the main magnetic field  $B_0$ , resulting in an aggregate of mass  $m = 2.47 \times 10^{-7} \text{ kg}$  and hydrodynamic radius approximated to be  $r_H = 4.47 \times 10^{-4} \text{ m}$ . We approximated a distance of 3 cm between the tip of the catheter and a vessel with a diameter of 4 mm. The fluid viscosity was estimated to be  $\eta = 2.5 \times 10^{-3} \text{ kg/m}\cdot\text{s}$ , halfway between that of water at normal temperature and pressure and blood [16]. In addition, the magnetic microbeads that we used have a volume magnetization of  $M_{\text{part}} = 8.85 \times 10^4 \text{ A/m}$ . The magnetic gradient generated by the imaging gradient coil was  $G = 20 \text{ mT/m}$ . This model assumed that the aggregates are in contact

with the bottom of the vessel wall due to gravity and that the flow velocity inside the tube has a parabolic profile. The assumed injection flow rate was 0.6 mL/s, which corresponds to the average injection flow rate in the *in vitro* experiment.

### 5.3.6. Statistical analysis

Arterial flow *in vivo* was reported as mean  $\pm$  standard deviation. Changes in mean flow velocity and pulsatility index in free flow and controlled flow were expressed as differences in observed values and percentages.

Steering ratio differences according to gradient orientation relative to  $B_0$  ( $0^\circ$ ,  $45^\circ$ ,  $90^\circ$ ) and between right and left steering ratios were compared using Fisher's exact test. After Bonferroni correction, the significance level was set to  $P = 0.025$ .

## 5.4. RESULTS

### 5.4.1. In vivo flow modulation and measurement

*In vivo* measurements of hepatic arterial average velocities and average pulsatility indices under different conditions are shown in Table 5. II and in Fig. 5.5.

TABLE 5. II. Mean flow velocity and mean systolic-diastolic flow difference under different conditions in pigs.

Condition	n	Flow velocity (cm/s)	Systolic – diastolic flow difference (cm/s)	Pulsatility index
<b>Non-embolized pigs</b>				
Free flow	4	$20 \pm 15$	$24 \pm 14$	$1.7 \pm 1.8$
Controlled flow (1.0 mL/s injection)	2	$12.0 \pm 9.1$	$8.0 \pm 4.6$	$0.7 \pm 0.4$
Controlled flow (0.5 mL/s injection)	2	$8.4 \pm 5.0$	$4.9 \pm 2.3$	$0.6 \pm 0.4$
<b>Embolized pigs</b>				
Free flow	3	$13.6 \pm 2.0$	$14.9 \pm 1.4$	$1.1 \pm 0.1$
Controlled flow (1.0 mL/s injection)	1	14.1	4.8	0.3
Controlled flow (0.5 mL/s injection)	3	$5.4 \pm 3.0$	$3.3 \pm 2.2$	$0.7 \pm 0.3$

Note. – Data are mean  $\pm$  standard deviation

In non-embolized pigs, compared to free flow, the velocity decreased by 42% with fast controlled flow and by 59% with slow controlled flow. The pulsatility index decreased by 57% with fast controlled flow and by 64% with slow controlled flow.

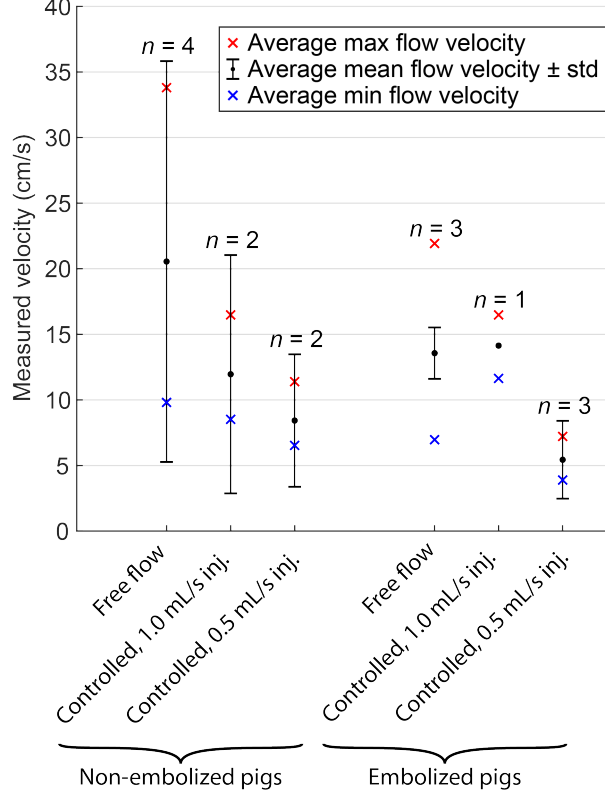


FIGURE 5.5. Hepatic arterial flow velocity measured by **PC-MRI** under different conditions. On the left side, flow velocity measurements for the pigs without one-lobe embolization. On the right side, flow velocity measurements for the pigs with one-lobe embolization. For both side, the occlusion balloon catheter was either deflated (free flow), or inflated (controlled flow) with fast (1.0 mL/s) or slow (0.5 mL/s) saline injection. The red [blue] dots represent the average of the maximum [minimum] flow velocity recorded for the group. The black dots represent the average of the mean flow velocities for each group, with standard deviation represented by error bars.

In one-lobe embolized pigs, compared to free flow, the velocity increased by 4% with fast controlled flow and decreased by 60% with slow controlled flow. The pulsatility index decreased by 69% with fast controlled flow and by 38% with slow controlled flow.

#### 5.4.2. In vitro MRN

The left and right steering ratios and efficiency values are listed in Table 5. III. Sample trajectories recorded by the optical camera are shown in Fig. 5.6. For the navigation without steering gradient, 55%, 25% and 75% of the aggregates took the right branch for the 0, 45 and 90° phantom angulations, respectively. As shown in Table 5. III, we achieved perfect

(100%) steering efficiency after the injection of 20 aggregates for all combinations of gradient directions (right or left) and phantom angulations relative to  $B_0$ .

TABLE 5. III. Steering results in phantom.

Total steering number	Gradient direction	Gradient magnitude (mT/m)	Right steering number (%)	Left steering number (%)	Steering efficiency
<b>0° angle with <math>B_0</math></b>					
20	No gradient	0	11 (55%)	9 (45%)	n/a
20	Right	20	20 (100%)	0 (0%)	100%
20	Left	20	0 (0%)	20 (100%)	100%
<b>45° angle with <math>B_0</math></b>					
20	No gradient	0	5 (25%)	15 (75%)	n/a
20	Right	20	20 (100%)	0 (0%)	100%
20	Left	20	0 (0%)	20 (100%)	100%
<b>90° angle with <math>B_0</math></b>					
20	No gradient	0	15 (75%)	5 (25%)	n/a
20	Right	20	20 (100%)	0 (0%)	100%
20	Left	20	0 (0%)	20 (100%)	100%

At 0° relative to  $B_0$ , both right and left gradients led to different left-right steering ratios compared to the baseline ( $P = 0.001$  and  $P < 0.001$ , respectively). At 45° relative to  $B_0$ , the right gradient led to a different left-right steering ratio compared to the baseline ( $P < 0.001$ ), but not the left gradient ( $P = 0.047$ ). At 90° relative to  $B_0$ , the left gradient led to different left-right steering ratios compared to the baseline ( $P < 0.001$ ), but not the right gradient ( $P = 0.047$ ). Regardless of gradient direction, steering efficiencies after the application of MRN are significantly different from baseline left-right distribution ( $P < 0.001$ ,  $P = 0.003$ ,  $P = 0.003$  respectively).

Aggregate velocities as measured optically from the steering videos by software object tracking are displayed in Table 5. IV. The measured aggregate velocities were oscillating at the same frequency as the vibrating flow, with average minimum and maximum velocities of 0 and  $12.4 \pm 0.5$  mm/s, except for the gradient-right-45° and gradient-left-90° datasets, which had average minimum and maximum velocities of  $1.6 \pm 1.4$  mm/s and  $28 \pm 21$  mm/s.

Based on our numerical model, the theoretical trajectory of an aggregate is shown in Fig. 5.7. In the worst-case scenario, which is expected to lead to the most unfavorable steering

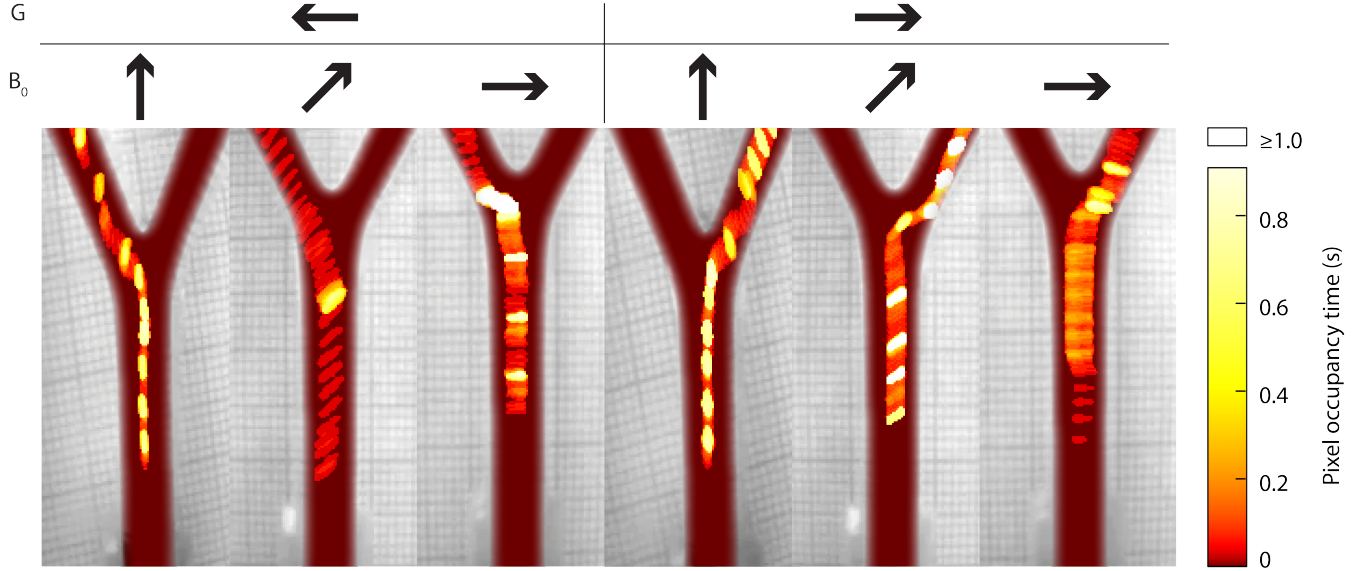


FIGURE 5.6. Composite images each corresponding to a single injection showing the total occupancy duration of each pixel by the aggregate after exiting the catheter tip. This image is obtained by summing all frames of the video where the bolus has been segmented by simple thresholding. The trace of the aggregate is shown, as well as the oscillatory velocity pattern and the alignment of the aggregate with the main magnetic field.  $G$  indicates direction of the gradient relative to the phantom bifurcation (left or right).  $B_0$  indicates the orientation of the phantom relative to the main magnetic field ( $0^\circ$ ,  $45^\circ$ ,  $90^\circ$ ).

TABLE 5. IV. Bolus velocity as measured optically

Gradient direction	Right			Left		
Angle relative to $B_0$	$0^\circ$	$45^\circ$	$90^\circ$	$0^\circ$	$45^\circ$	$90^\circ$
Velocity range (mm/s)	[0.1, 12.1]	[0.6, 46.0]	[0.0, 13.2]	[0.0, 12.1]	[0.0, 12.4]	[2.6, 42.6]
Mean velocity (mm/s)	$4.2 \pm 3.8$	$17.8 \pm 15.4$	$4.0 \pm 3.6$	$4.2 \pm 3.7$	$3.6 \pm 3.6$	$8.8 \pm 9.9$

outcome, the aggregate is released at the leftmost position in the vessel cross section with the gradient pointed right. Assuming an injection flow of 0.6 mL/s, the aggregate was expected to travel at 9.3 mm/s in the main branch. The trajectory exhibits a short transverse oscillatory behavior before it reaches steady transverse position after 0.11 s. To reach this steady state position, the aggregate will have transited through a longitudinal distance of 1.0 mm from its release position. This time to equilibrium varies linearly with microbead density; however, it is independent of gradient magnitude. On the other hand, the steady transverse position has an approximately linear dependence on the gradient magnitude. A 20-mT/m gradient leads

to a transverse equilibrium position equal to 5.8% of the radius away from the centerline; a 40-mT/m gradient, 11.5% of the radius away; a 100-mT/m gradient, 28% of the radius away.

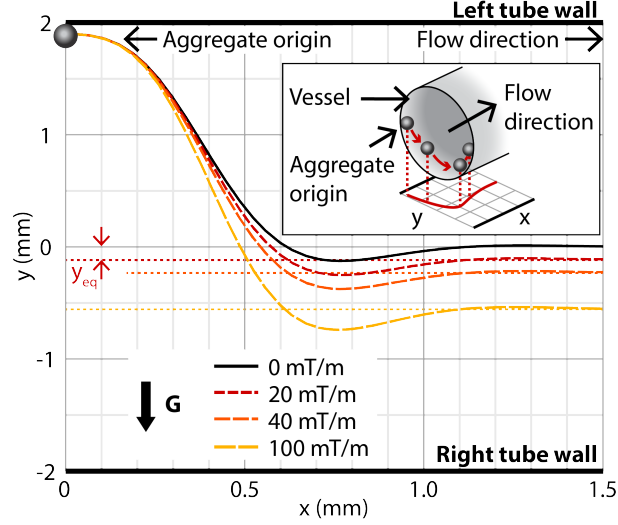


FIGURE 5.7. Theoretical expected trajectories of the aggregate projected on the horizontal plane for different gradient magnitudes, with the trajectory originating upstream from the leftmost position across the tube and flowing longitudinally downstream. Its transversal position stabilizes to an equilibrium position  $y_{eq}$  dependent on the magnetic gradient magnitude. Inset: schematic of the 3D trajectory in the tube with its horizontal projection below.

## 5.5. DISCUSSION

In the first phase of the study, we found that the use of a balloon catheter inflated in the porcine hepatic artery, combined with a 0.5-mL/s or 1.0-mL/s steady flow injection, yielded a controlled flow with low average velocity. These low flows were adequately captured using PC-MRI, which validates its use to monitor flow during MRN. In addition, we confirmed *in vivo* that a balloon catheter decreases the pulsatility index in nonembolized pigs. This showed that it will be possible to estimate *in vivo* the transit time of MMP aggregates, which is crucial in the accurate application of successive gradients in a multi-bifurcation arterial network. For pigs with one-lobe embolization, the same conclusions cannot be made since the pulsatility index was higher for slow concolled flow. This effect could be attributable to the adaptive vasodilation of distal arteries in response to a drop in small arteriole pressure



induced by embolization. However, both mean velocity and pulsatility index were decreased from free flow to slow controlled flow, which is consistent with the trend observed in nonembolized models. In addition, for both embolized pigs at slow controlled flow, the mean velocity and pulsatility index are similar to that of nonembolized pigs. This indicates that steering efficiency will be independent of embolization status at the first hepatic arterial bifurcation.

In the second phase of the study, we observed perfect aggregate steering in a phantom model simulating an anatomical bifurcation and controlled physiological flow conditions. We showed that steering efficiency was significantly different from injections without steering. We also observed that the left-right steering ratios *in vitro* in the absence of a steering gradient for angles  $45^\circ$  and  $90^\circ$  are different from the expected 50% baseline. However, this phenomenon does not limit the applicability of the method since perfect steering efficiency was achieved upon gradient application.

The aggregate velocities measured were similar and within a narrow range, except for data sets gradient-right- $45^\circ$  and gradient-left- $90^\circ$ . The null minimum velocity was attributed to the friction between the aggregates and the phantom, and the  $12.4 \pm 0.5$  mm/s maximum velocity to the pulsatile flow exerting an upward force lifting the aggregate away from the phantom wall. This maximum velocity is consistent with the theoretically calculated value, which is evidence for the validity of the model. The two exceptions correspond to the data sets for which the baseline steering ratio is significantly different from 50%. This suggests that the skewed baseline steering ratio is due to off-centre catheter tip positioning.

Finally, the model predicted that the trajectory reaches equilibrium rapidly for any realistic choice of parameters. From the numerical calculations of aggregate trajectory, we conclude that gravity is the limiting factor for steering efficiency in a circular cross-sectional tube since it restricts the trajectory at equilibrium to lie close to the centerline. The gravitational pull could be exploited by purposely orienting the target bifurcation downward through appropriate patient positioning.

The next challenge to address before *in vivo* navigation will be the implementation of an aggregate injector-gradient sequence synchronization system. The gradient sequence needs to be synchronized such that gradients are activated toward the target branch only when the aggregate approaches a bifurcation, thus enabling successive, multi-bifurcation navigation. This will also allow the safe achievement of higher gradient magnitude by reducing the gradient activation time. Using the current gradient parameters, the amplifier coil temperature increased over the course of the experiment from 20 up to a maximum of 50°C. A further gradient magnitude increase is desirable to allow a wider range of injection flows, but will cause higher heating rate. According to the manufacturer, reducing the activation time will allow reaching a 40-mT/m magnitude while remaining below the recommended temperature threshold. To synchronize the gradient activation, real-time information on aggregate position must be acquired, which can be done using a catheter equipped with distal bead capture and release system [67] followed by predictive modeling, or by aggregate tracking using MRI [45].

Our study has a few limitations. First, we used a phantom with a single bifurcation whereas supra-selective liver embolization in TACE procedures require reaching the second-degree bifurcation. Performing two-bifurcation navigation in the current setting is of a technical rather than physical nature and requires gradient-aggregate synchronization. Second, low aggregate velocity as measured in this study may lead to an unreasonably lengthy procedure in large animals and we thus need to investigate in the future high velocity injections. The short aggregate transversal stabilization time calculated is compatible with these higher velocities. Theoretical models exist to predict how many aggregates will be needed for one-lobe embolization [68], but *in vivo* MRN experiments are needed to give an accurate estimate on the time required for one-lobe embolization. Third, the efficacy of magnetic microbeads as an embolizing agent cannot be evaluated by the current study and, although it is expected to be equivalent to that of beads used for DEB-TACE, only *in vivo* MRN experiments will allow to answer this question.

## 5.6. CONCLUSIONS

In conclusion, we measured the flow velocity and pulsatility index in an *in vivo* porcine model and reproduced these flow characteristics in an *in vitro* model of hepatic artery bifurcation. We performed MRN using a dedicated MR injector and a standard imaging gradient coil. Our study shows that magnetic resonance navigation is achievable under physiological conditions using arterial occlusion and saline injection, in a phantom model simulating an anatomical bifurcation and physiological conditions in a clinical MRI scanner. A potential clinical application would be selective liver TACE using an implantable arterial port. The high arterial flow and systolic–diastolic variation are not compatible with MRN which relies on the small magnetic force generated by the imaging gradient coil to steer the particle aggregates in the targeted branch division. The proposed balloon catheter-based method of flow control is a potential candidate to bring these technologies to clinical application. Moreover, the MRN experiments performed in the present study demonstrated the feasibility of performing MRN on a human scale. Compared to conventional TACE which requires repeated catheterization, the proposed MRN technique, which was shown allow magnetized beads navigation through an arterial bifurcation, can theoretically increase the treatment frequency when used together with an implanted injection chamber and improve tumor targeting due to the advanced imaging capabilities of MRI. To evaluate the feasibility of this application *in vivo*, selective one-lobe embolization experiments using gradient steering of magnetized microbeads on porcine models are planned.

## 5.7. ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to thank Maxime Gérard, Zinan He and the personnel of the animal core facility of the CRCHUM, who contributed to the *in vivo* experiments. We would also like to thank Michel Gouin and Danielle Blain, technologists. This work was performed as a collaboration between École Polytechnique de Montréal, Université de Montréal, Centre de recherche du Centre hospitalier de l’Université de Montréal (CRCHUM), the University of

British Columbia and Siemens Healthcare. Funding for this project was supported by a Collaborative Health Research Project grant (CHRP) from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada and Canadian Institutes of Health Research (NSERC-CIHR, #478474-15). François Michaud is supported by a Master's student scholarship from the Fonds de Recherche du Québec - Nature et Technologies (FRQNT #197315). An Tang is supported by a Chercheur-Boursier Junior 2 fund from the Fonds de Recherche du Québec en Santé and Fondation de l'association des radiologistes du Québec (FRQS-ARQ #34939).

## 5.8. DISCLOSURE OF CONFLICTS OF INTEREST

We declare that we have received a contribution from Siemens (Germany) in the form of complimentary service and assistance and one author (Gerald Moran) is a Siemens Healthineers employee.

# Chapitre 6

---

## CONCLUSION

Dans le cadre de ce mémoire, l'étude *in vivo* de la rhéologie hépatique artérielle porcine a été effectuée et la **NRM** a été effectuée *in vitro* en situation physiologiquement, anatomiquement et technologiquement réaliste.

Premièrement, un cathéter ballon a été utilisé pour l'occlusion des débits artériels afin de réduire la vitesse moyenne artérielle et la variation systolique-diastolique de la vitesse et rendre l'écoulement théoriquement compatible avec la **NRM**. La vitesse hépatique artérielle résultante a été mesurée *in vivo* par **IRM-CP** afin de confirmer l'efficacité de la méthode d'occlusion de l'écoulement et de reproduire les conditions réalistes durant les expériences de **NRM**. De plus, un programme informatique a été développé pour effectuer la mesure par combinaison d'images d'angiographie 2D ciné et 3D des débits artériels hépatique pour la première fois dans des artères abdominales. Toutefois, l'exactitude de la méthode reste à être améliorée afin d'être utilisée pour étudier l'évolution du profil de vitesse artérielle dans le système artériel hépatique et pour la planification de traitement.

Deuxièmement, une preuve de concept de la **NRM** a été réalisée en conditions d'écoulement réalistes, dans un fantôme aux dimensions anatomiques et dans un **IRM** clinique non-modifié avec une séquence de gradients personnalisée. La méthode permet d'effectuer la **NRM** avec une sélectivité parfaite, ce qui confirme la faisabilité de la **NRM** en considération des contraintes physiques.

La recherche effectuée dans le cadre de ce mémoire de maîtrise démontre la possibilité d'utiliser la **NRM** pour effectuer la navigation d'agrégats de microbilles magnétiques à élution

médicamenteuse pour effectuer la **CETA** en combinaison avec chambre d'injection implantable. Ce traitement permettra, à terme, de traiter les tumeurs hépatiques avec une haute sélectivité et avec un court intervalle entre chaque traitement, ce qui pourrait mener à une amélioration de la survie des patients par rapport à la **CETA** conventionnelle.

Des étapes additionnelles dans le développement de la méthode doivent être accomplies pour permettre sa translation clinique. Premièrement, le niveau d'embolisation et la distribution des microbilles devront être évaluées en temps réel, soit par prédiction théorique à l'aide d'un modèle préalablement obtenu par la méthode de suivi d'agent de contraste présentée dans ce mémoire, soit par **IRM**. Deuxièmement, le déclenchement et la direction des gradients devront être synchronisés à la position, prédite ou observée, des agrégats de microbilles à mesure que le traitement est effectué, ce qui permettra d'atteindre une spécificité d'au moins deux bifurcations. Troisièmement, des études chez l'animal devront être effectuées pour évaluer la sûreté et l'efficacité de la méthode.

# BIBLIOGRAPHIE

---

- [1] C. Bosetti, F. Turati, and C. La Vecchia. Hepatocellular carcinoma epidemiology. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 28(5):753–770, 2014.
- [2] A. Tang, O. Hallouch, V. Chernyak, A. Kamaya, and C. B. Sirlin. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: target population for surveillance and diagnosis. *Abdom Radiol (NY)*, 43(1):13–25, 2018.
- [3] A. Ananthakrishnan, V. Gogineni, and K. Saeian. Epidemiology of primary and secondary liver cancers. *Semin. Intervent. Radiol.*, 23(1):47–63, 2006.
- [4] J. Schwartz and J. Kruskal. Solid liver lesions: Differential diagnosis and evaluation. En ligne, 2018. <https://www.uptodate.com/contents/solid-liver-lesions-differential-diagnosis-and-evaluation>.
- [5] J. Schwartz and R. Carithers. Clinical features and diagnosis of primary hepatocellular carcinoma. En ligne, 2018. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-primary-hepatocellular-carcinoma>.
- [6] G. Torzilli, J. Belghiti, N. Kokudo, T. Takayama, L. Capussotti, G. Nuzzo, J. N. Vauthey, M. A. Choti, E. De Santibanes, M. Donadon, E. Morengi, and M. Makuuchi. A snapshot of the effective indications and results of surgery for hepatocellular carcinoma in tertiary referral centers: is it adherent to the EASL/AASLD recommendations?: an observational study of the HCC East-West study group. *Ann Surg*, 257(5):929–37, 2013.
- [7] H. B. El-Serag, J. A. Marrero, L. Rudolph, and K. R. Reddy. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 134(6):1752–63, 2008.
- [8] E. Abdalla and K. Stuart. Overview of treatment approaches for hepatocellular carcinoma. En ligne, 2017. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-treatment-approaches-for-hepatocellular-carcinoma>.

- [9] T. J. Vogl, N. N. Naguib, N. E. Nour-Eldin, P. Rao, A. H. Emami, S. Zangos, M. Nabil, and A. Abdelkader. Review on transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma: Palliative, combined, neoadjuvant, bridging, and symptomatic indications. *European Journal of Radiology*, 72(3):505–516, 2009.
- [10] F. H. Netter. *Atlas of Human Anatomy, Sixth Edition*. Elsevier, 2014.
- [11] J Llovet. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology*, 37(2):429–442, 2003.
- [12] K.-H. Lee, E. Liapi, J. A. Vossen, M. Buijs, V. P. Ventura, C. Georgiades, K. Hong, I. Kamel, M. S. Torbenson, and J.-F. H. Geschwind. Distribution of iron oxide-containing embosphere particles after transcatheter arterial embolization in an animal model of liver cancer: Evaluation with MR imaging and implication for therapy. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 19(10):1490–1496, 2008.
- [13] J. Ricke, B. Hildebrandt, A. Miersch, A. Nicolaou, G. Warschewske, U. Teichgraber, E. Lopez Hanninen, H. Riess, and R. Felix. Hepatic arterial port systems for treatment of liver metastases: factors affecting patency and adverse events. *J Vasc Interv Radiol*, 15(8):825–33, 2004.
- [14] Y.-I. Cho and D. J. Cho. Hemorheology and microvascular disorders. *Korean Circulation Journal*, 41(6):287, 2011.
- [15] Y. Kito, M. Nagino, and Y. Nimura. Doppler sonography of hepatic arterial blood flow velocity after percutaneous transhepatic portal vein embolization. *American Journal of Roentgenology*, 176(4):909–912, 2001.
- [16] B. R. Munson. *Fundamentals of fluid mechanics*. Wiley, 2013.
- [17] L. Mellal, K. Belharet, D. Folio, and A. Ferreira. Optimal structure of particles-based superparamagnetic microrobots: application to MRI guided targeted drug therapy. *Journal of Nanoparticle Research*, 17(2), 2015.
- [18] K. Avila, D. Moxey, A. de Lozar, M. Avila, D. Barkley, and B. Hof. The onset of turbulence in pipe flow. *Science*, 333(6039):192–6, 2011.
- [19] M. Lafortune and H. Patriquin. The hepatic artery studies using Doppler sonography. *Ultrasound Quarterly*, 15:9–26, 1999.
- [20] S. V. Brooks. Current topics for teaching skeletal muscle physiology. *Adv Physiol Educ*, 27(1-4):171–82, 2003.



- [21] Magnetic flow meter. En ligne, 2018. [https://en.wikipedia.org/wiki/Magnetic\\_flow\\_meter](https://en.wikipedia.org/wiki/Magnetic_flow_meter).
- [22] J. T. Bushberg, J. A. Seibert, E. M. Leidholdt Jr., and J. M. Boone. *The Essential Physics of Medical Imaging, Third Edition*. Lippincott Williams & Wilkins, 1988.
- [23] J. Lei, A. S. Dhamoon, J. Wang, M. Iannuzzi, and K. Liu. Walking the tightrope: Using quantitative Doppler echocardiography to optimize ventricular filling pressures in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 5(2):130–40, 2016.
- [24] R. Lanjekar. MRI cyrogenics. En ligne, 2018. <https://www.slideshare.net/amolrajan/mri-cyrogenics>.
- [25] C. Tang, D. D. Blatter, and D. L. Parker. Accuracy of phase-contrast flow measurements in the presence of partial-volume effects. *J Magn Reson Imaging*, 3(2):377–85, 1993.
- [26] G. Greil, T. Geva, S. E. Maier, and A. J. Powell. Effect of acquisition parameters on the accuracy of velocity encoded cine magnetic resonance imaging blood flow measurements. *J Magn Reson Imaging*, 15(1):47–54, 2002.
- [27] H.-J. Lee, J.-S. Hong, C.-J. Lin, Y.-H. Kao, F.-C. Chang, C.-B. Luo, and W.-F. Chu. Automatic flow analysis of digital subtraction angiography using independent component analysis in patients with carotid stenosis. *PLOS ONE*, 12(9):e0185330, 2017.
- [28] S. D. Shpilfoygel, R. A. Close, D. J. Valentino, and G. R. Duckwiler. X-ray videodensitometric methods for blood flow and velocity measurement: A critical review of literature. *Medical Physics*, 27(9):2008–2023, 2000.
- [29] W. E. Saad, C. L. Anderson, M. Kowarschik, U. C. Turba, T. M. Schmitt, S. C. Kumer, A. H. Matsumoto, and J. F. Angle. Quantifying increased hepatic arterial flow with test balloon occlusion of the splenic artery in liver transplant recipients with suspected splenic steal syndrome: quantitative digitally subtracted angiography correlation with arterial Doppler parameters. *Vasc Endovascular Surg*, 46(5):384–92, 2012.
- [30] O. Bonnefous, V. M. Pereira, R. Ouared, O. Brina, H. Aerts, R. Hermans, F. van Nijnatten, J. Stawiaski, and D. Ruijters. Quantification of arterial flow using digital subtraction angiography. *Medical Physics*, 39(10):6264–6275, 2012.
- [31] H. G. J. Kortman, E. J. Smit, M. T. H. Oei, R. Manniesing, M. Prokop, and F. J. A. Meijer. 4D-CTA in neurovascular disease: A review. *American Journal of Neuroradiology*, 36(6):1026–1033, 2014.

- [32] P. A. Yushkevich, J. Piven, H. C. Hazlett, R. G. Smith, S. Ho, J. C. Gee, and G. Gerig. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: Significantly improved efficiency and reliability. *NeuroImage*, 31(3):1116–1128, 2006.
- [33] L. Antiga, M. Piccinelli, L. Botti, B. Ene-Iordache, A. Remuzzi, and D. A. Steinman. An image-based modeling framework for patient-specific computational hemodynamics. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 46(11):1097–1112, 2008.
- [34] A. F. Frangi, W. J. Niessen, K. L. Vincken, and M. A. Viergever. Multiscale vessel enhancement filtering. 1496:130–137, 1998.
- [35] N. Otsu. A threshold selection method from gray-level histograms. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics*, 9(1):62–66, 1979.
- [36] M. Groher, D. Zikic, and N. Navab. Deformable 2D-3D registration of vascular structures in a one view scenario. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 28(6):847–860, 2009.
- [37] S. Gold, A. Rangarajan, C.-P. Lu, S. Pappu, and E. Mjolsness. New algorithms for 2D and 3D point matching. *Pattern Recognition*, 31(8):1019–1031, 1998.
- [38] S. Tognarelli, V. Castelli, G. Ciuti, C. Di Natali, E. Sinibaldi, P. Dario, and A. Menciassi. Magnetic propulsion and ultrasound tracking of endovascular devices. *Journal of Robotic Surgery*, 6(1):5–12, 2011.
- [39] T. Neuberger, B. Schöpf, H. Hofmann, M. Hofmann, and B. von Rechenberg. Superparamagnetic nanoparticles for biomedical applications: Possibilities and limitations of a new drug delivery system. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 293(1):483–496, 2005.
- [40] S. Martel, J.-B. Mathieu, O. Felfoul, A. Chanu, E. Aboussouan, S. Tamaz, P. Pouponneau, L. Yahia, G. Beaudoin, G. Soulez, and M. Mankiewicz. Automatic navigation of an untethered device in the artery of a living animal using a conventional clinical magnetic resonance imaging system. *Applied Physics Letters*, 90(11):114105, 2007.
- [41] M. Arruebo, R. Fernández-Pacheco, M. R. Ibarra, and J. Santamaría. Magnetic nanoparticles for drug delivery. *Nano Today*, 2(3):22–32, 2007.
- [42] B. Chertok, B. A. Moffat, A. E. David, F. Yu, C. Bergemann, B. D. Ross, and V. C. Yang. Iron oxide nanoparticles as a drug delivery vehicle for MRI monitored magnetic targeting of brain tumors. *Biomaterials*, 29(4):487–96, 2008.

- [43] J.-B. Mathieu and S. Martel. Steering of aggregating magnetic microparticles using propulsion gradients coils in an MRI scanner. *Magnetic Resonance in Medicine*, 63(5):1336–1345, 2010.
- [44] P. Pouponneau, J.-C. Leroux, G. Soulez, L. Gaboury, and S. Martel. Co-encapsulation of magnetic nanoparticles and doxorubicin into biodegradable microcarriers for deep tissue targeting by vascular MRI navigation. *Biomaterials*, 32(13):3481–3486, 2011.
- [45] A. Bigot, C. Tremblay, Gilles Soulez, and S. Martel. Magnetic resonance navigation of a bead inside a three-bifurcation PMMA phantom using an imaging gradient coil insert. *IEEE Transactions on Robotics*, 30(3):719–727, 2014.
- [46] O. Felfoul, A. T. Becker, G. Fagogenis, and P. E. Dupont. Simultaneous steering and imaging of magnetic particles using MRI toward delivery of therapeutics. *Scientific Reports*, 6(1), 2016.
- [47] K. Funamoto, O. Yamashita, and T. Hayase. Poly(vinyl alcohol) gel ultrasound phantom with durability and visibility of internal flow. *Journal of Medical Ultrasonics*, 42(1):17–23, 2014.
- [48] V. Hartwig, G. Giovannetti, N. Vanello, M. Lombardi, L. Landini, and S. Simi. Biological effects and safety in magnetic resonance imaging: A review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 6:1778–1798, 2009.
- [49] Z. Nosrati, N. Li, F. Michaud, S. Ranamukhaarachchi, S. K. Karagiozov, G. Soulez, S. Martel, K. Saatchi, and U. O. Häfeli. Development of a co-flowing device for the size-controlled preparation of magnetic-polymeric microspheres as embolization agents in magnetic resonance navigation technology. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 2018.
- [50] N. Li, F. Michaud, Z. Nosrati, D. Loghin, C. Tremblay, R. Plantefève, K. Saatchi, U. Häfeli, S. Martel, and G. Soulez. MRI-compatible injection system for magnetic microparticles. *[En révision]*, 2018.
- [51] Global Burden of Disease Cancer Collaboration. The global burden of cancer 2013. *JAMA Oncol*, 1(4):505–27, 2015.
- [52] J. Bruix, M. Sherman, and American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*, 53(3):1020–2, 2011.
- [53] R. C. Gaba, R. J. Lewandowski, R. Hickey, M. O. Baerlocher, E. I. Cohen, S. R. Dariushnia, B. Janne d’Othee, S. A. Padia, R. Salem, D. S. Wang, B. Nikolic, D. B. Brown, and Committee

Society of Interventional Radiology Technology Assessment. Transcatheter therapy for hepatic malignancy: Standardization of terminology and reporting criteria. *J Vasc Interv Radiol*, 27(4):457–73, 2016.

- [54] J. M. Llovet, M. I. Real, X. Montana, R. Planas, S. Coll, J. Aponte, C. Ayuso, M. Sala, J. Muchart, R. Sola, J. Rodes, J. Bruix, and Group Barcelona Liver Cancer. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet*, 359(9319):1734–9, 2002.
- [55] M. Nakano, T. Niizeki, H. Nagamatsu, M. Tanaka, R. Kuromatsu, M. Satani, S. Okamura, H. Iwamoto, S. Shimose, T. Shirono, Y. Noda, H. Koga, T. Torimura, and Japan Kurume Liver Cancer Study Group of. Clinical effects and safety of intra-arterial infusion therapy of cisplatin suspension in lipiodol combined with 5-fluorouracil versus sorafenib, for advanced hepatocellular carcinoma with macroscopic vascular invasion without extra-hepatic spread: A prospective cohort study. *Mol Clin Oncol*, 7(6):1013–1020, 2017.
- [56] H. Yang, H. Y. Woo, S. K. Lee, J. W. Han, B. Jang, H. C. Nam, H. L. Lee, S. W. Lee, D. S. Song, M. J. Song, J. S. Oh, H. J. Chun, J. W. Jang, A. Lozada, S. H. Bae, J. Y. Choi, and S. K. Yoon. A comparative study of sorafenib and metronomic chemotherapy for barcelona clinic liver cancer-stage c hepatocellular carcinoma with poor liver function. *Clin Mol Hepatol*, 23(2):128–137, 2017.
- [57] M. Sinn, A. Nicolaou, J. Rieke, P. Podrabsky, D. Seehofer, B. Gebauer, M. Pech, P. Neuhaus, B. Dörken, and H. et al. Riess. Interventionally implanted port catheter systems for hepatic arterial infusion of chemotherapy in patients with primary liver cancer: A phase II-study (NCT00356161). *BMC Gastroenterology*, 13(1), 2013.
- [58] A. Facciorusso, M. Di Maso, and N. Muscatiello. Drug-eluting beads versus conventional chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Dig Liver Dis*, 48(6):571–7, 2016.
- [59] P. Wiggermann, D. Sieron, C. Brosche, T. Brauer, F. Scheer, I. Platzek, W. Wawrzyniek, and C. Stroszczyński. Transarterial chemoembolization of child-A hepatocellular carcinoma: Drug-eluting bead TACE (DEB TACE) vs. TACE with cisplatin/Lipiodol (cTACE). *Medical Science Monitor*, 17(4):CR189–CR195, 2011.

- [60] R. C. Gaba, R. P. Lokken, R. M. Hickey, A. J. Lipnik, R. J. Lewandowski, R. Salem, D. B. Brown, T. G. Walker, J. E. Silberzweig, M. O. Baerlocher, A. M. Echenique, M. Midia, J. W. Mitchell, S. A. Padia, S. Ganguli, T. J. Ward, J. L. Weinstein, B. Nikolic, S. R. Dariushnia, and Committee Society of Interventional Radiology Standards of Practice. Quality improvement guidelines for transarterial chemoembolization and embolization of hepatic malignancy. *J Vasc Interv Radiol*, 28(9):1210–1223, 2017.
- [61] R. Golfieri, A. Cappelli, A. Cucchetti, F. Piscaglia, M. Carpenzano, E. Peri, M. Ravaioli, A. D’Errico-Grigioni, A. D. Pinna, and L. Bolondi. Efficacy of selective transarterial chemoembolization in inducing tumor necrosis in small (<5 cm) hepatocellular carcinomas. *Hepatology*, 53(5):1580–9, 2011.
- [62] M. Muthana, A. J. Kennerley, R. Hughes, E. Fagnano, J. Richardson, M. Paul, C. Murdoch, F. Wright, C. Payne, M. F. Lythgoe, N. Farrow, J. Dobson, J. Conner, J. M. Wild, and C. Lewis. Directing cell therapy to anatomic target sites in vivo with magnetic resonance targeting. *Nat Commun*, 6:8009, 2015.
- [63] A. R. Deipolyi, R. Oklu, S. Al-Ansari, A. X. Zhu, L. Goyal, and S. Ganguli. Safety and efficacy of 70-150  $\mu\text{m}$  and 100-300  $\mu\text{m}$  drug-eluting bead transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*, 26(4):516–22, 2015.
- [64] B. C. Odisio, A. Ashton, Y. Yan, W. Wei, A. Kaseb, M. J. Wallace, J. N. Vauthey, S. Gupta, and A. L. Tam. Transarterial hepatic chemoembolization with 70-150  $\mu\text{m}$  drug-eluting beads: assessment of clinical safety and liver toxicity profile. *J Vasc Interv Radiol*, 26(7):965–71, 2015.
- [65] F. Zehtabi, V. Dumont-Mackay, A. Fatimi, A. Bertrand-Grenier, H. Heon, G. Soulez, and S. Le-rouge. Chitosan-sodium tetradecyl sulfate hydrogel: Characterization and preclinical evaluation of a novel sclerosing embolizing agent for the treatment of endoleaks. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 40(4):576–584, 2017.
- [66] N. Li, C. Tremblay, and S. Martel. Combining oscillating flow and clinical MRI gradients for targeted therapy. pages 1–4, 2017.
- [67] A. Bigot, G. Soulez, and S. Martel. A prototype of injector to control and to detect the release of magnetic beads within the constraints of multibifurcation magnetic resonance navigation procedures. *Magnetic Resonance in Medicine*, 77(1):444–452, 2016.

- [68] L. Mellal, D. Folio, K. Belharet, and A. Ferreira. Modeling of optimal targeted therapies using drug-loaded magnetic nanoparticles for liver cancer. *IEEE Trans Nanobioscience*, 15(3):265–74, 2016.

